

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1934

THÈSE

N°
315

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Antoine-Jean-Roger DRIZARD

Ancien externe des Hôpitaux - Licencié en Droit

Né le 16 Mai 1906, à MONTCENIS (Saône-et-Loire)

.....

**Contribution à l'Etude de quelques Acides
Cyclopentenylbarbituriques
et de leurs Applications Thérapeutiques**

Le Président : M. LAIGNEL-LAVASTINE, Professeur

PARIS

SOCIÉTÉ D'ÉDITIONS ET DE PUBLICATIONS MÉDICALES

16, RUE PAVÉE

—
1934

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1934

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Antoine-Jean-Roger DRIZARD

Ancien externe des Hôpitaux - Licencié en Droit

Né le 16 Mai 1906, à **MONTCEINIS** (Saône-et-Loire)

XX

Contribution à l'Etude de quelques Acides Cyclopentenylbarbituriques et de leurs Applications Thérapeutiques

Le Président : M. LAIGNEL-LAVASTINE, Professeur

PARIS
SOCIÉTÉ D'ÉDITIONS ET DE PUBLICATIONS MÉDICALES
16, RUE PAVÉE

—
1934

LE DOYEN... G. ROUSSY

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale.....	PROUST.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée.....	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants.....	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.....	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.....	LEMIERRE.
	LENORMANT.
Clinique chirurgicale	CUNEO.
	GRÉGOIRE.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose.....	Léon BERNARD.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte.....	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON
	OLIVIER.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE Neurologie et Psychiâtrie
 BÉNARD Henri. Pathologie médicale.
 BERNARD Etienne. Pathologie médicale.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BROCC Pathologie chirurgicale.
 BULLIARD ... Histologie.
 CATHALA..... Pathologie médicale.
 CHABROL..... Pathologie médicale.
 CHEVALLIER.. Pathologie médicale.
 DOGNON..... Physique.
 DONZELOT... Pathologie médicale.
 FEY..... Urologie.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 GATELLIER... Pathologie chirurgicale.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 CIRROUD..... Histologie.
 HAGUENAU ... Pathologie médicale.
 HALPHEN..... Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN.... Anatomie pathologique.
 JOANNON..... Hygiène.
 LABBÉ (Henri). Chimie biologique.
 LACOMME Obstétrique.
 LANTUÉJOL, Obstétrique.

MM.

LAROCHE (Guy) Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LÉVY... Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI. Neuro-psychiâtrie.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN..... Pathologie médicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS.. Pathologie chirurgicale.
 PIÉDELIEVRE. Médecine légale.
 PORTES..... Obstétrique.
 QUÉNU Pathologie chirurgicale.
 RICHTER..... Physiologie.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 SÈNEQUE Pathologie chirurgicale.
 SÉZARY..... Dermatologie et syphiligraphie.
 TROISIÈRE..... Pathologie expérimentale et comparée.
 TURPIN..... Pathologie médicale.
 VALLERY-RADOT
 (Pasteur)..... Pathologie médicale.
 VELTER Ophtalmologie.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH..... Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET..... Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT., Physiologie.

MM.

LEROUX Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 ZIMMERN..... Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

MM.		MM.	
ABRAMI.....	} Clinique médicale.	GUÉNIOT.....	} Clinique obstétricale.
AUBERTIN....		LE LORIER ...	
BRULÉ.....		LÉVY-SOLAL ..	
CHIRAY.....		METZGER.....	
DUVOIR.....			
HARVIER.....			
LIAN.....			
MM.			
BASSET.....	} Clinique chirurgicale.		
CADENAT.....			
HEITZ-BOYER.			
MOCQUOT....			
MOURE.....			
SCHWARTZ....			

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé....	Stomatologie.
FREY.....	Éducation physique.
LEDoux-LEBARD.....	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ.....	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MA SOEUR

A MON GRAND-PERE

A MA MERE ET A MON PERE

A MON FRERE

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A mon Président de Thèse

MONSIEUR LE PROFESSEUR LAIGNEL-LAVASTINE

*Professeur d'Histoire de la Médecine et de la Chirurgie
à la Faculté de Médecine*

Médecin de l'Hôpital de la Pitié

*qui a bien voulu me faire l'honneur de
présider cette Thèse, avec mes remercie-
ments pour la particulière bienveillance
avec laquelle il m'a accueilli dans son
service.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

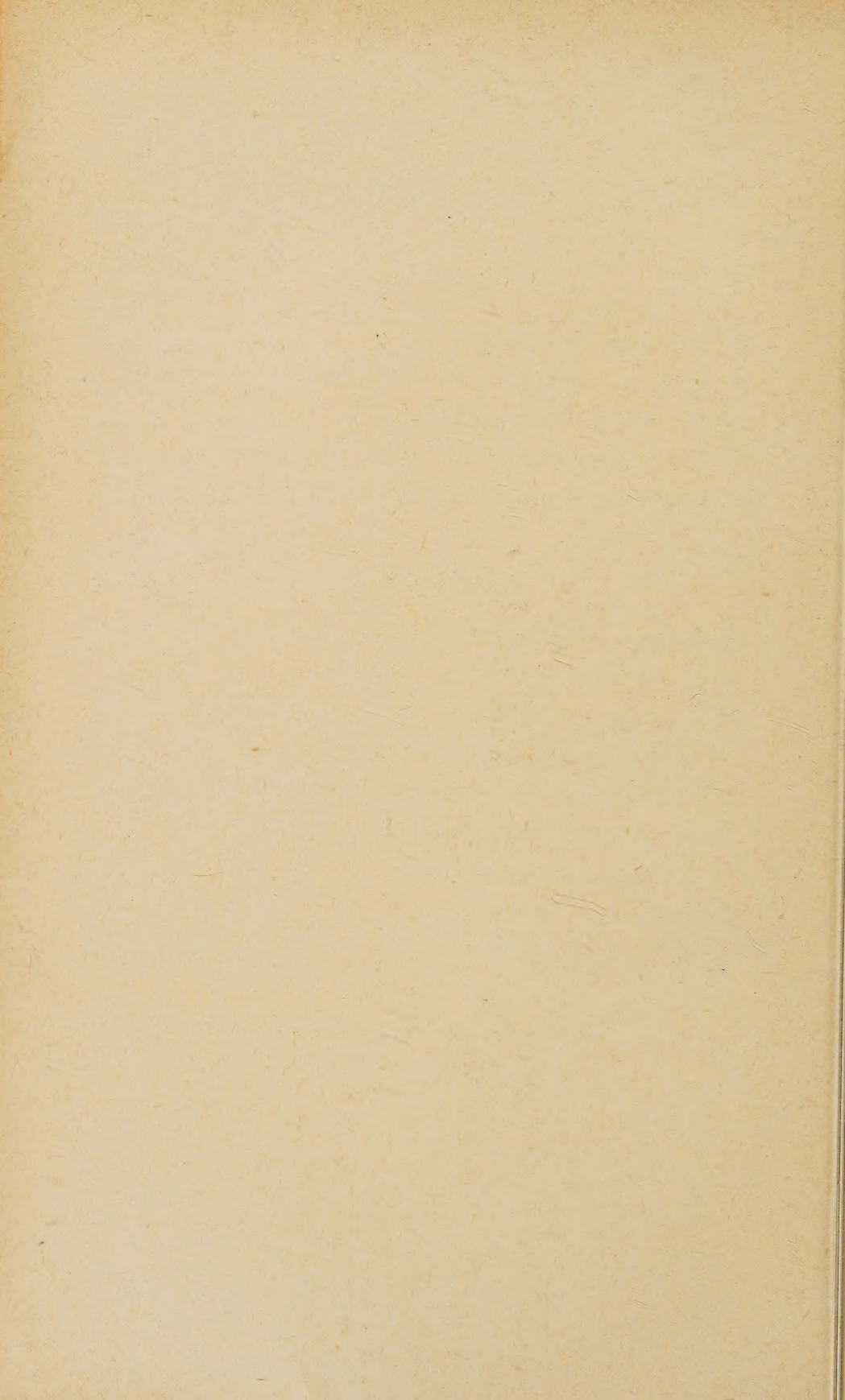
Stages :

- M. le Professeur GOSSET.
- M. le Professeur WIDAL (*in memoriam*).
- M. le Docteur TREMOLIERES.
- M. le Docteur DUJARRIER (*in memoriam*).
- M. le Docteur Louis RAMOND.

Externe :

- M. le Professeur HARTMANN.
- M. le Professeur CUNEO.
- M. le Docteur SAINTON.
- M. le Docteur RAVAUT.
- M. le Professeur agrégé Jean HUTINEL (*in memoriam*).
- M. le Docteur CHEVALLEY.
- M. le Docteur DEVRAIGNE.
- M. le Docteur LE MEE.
- M. le Docteur GARCIN.

A MM. les Docteurs FERRAND
et Jacques-Charles BLOCH.



INTRODUCTION

La douleur est un des symptômes qui amènent le plus fréquemment à consulter le médecin; il peut s'agir de la douleur physique, de l'insomnie qu'elle en soit ou non la conséquence, de la douleur morale dont la traduction clinique peut aller jusqu'à l'angoisse.

De tous temps on a cherché à lutter contre la douleur et Hippocrate disait déjà : « *Divinum opus est sedare dolorem* ».

Bien des moyens ont été employés dans ce but. C'est surtout par les médications internes qu'on essaya d'abord de l'atteindre. On s'adressa aux plantes et on connut vite les effets sédatifs du lierre terrestre, de la morelle, de la jusquiame — un des éléments du Baume tranquille — de la ciguë, de la mandragore (le vin de mandragore est signalé par Dioscoride) de la belladone, de la laitue, du haschich employé dès le III^e siècle par les Chinois. Rapidement on mit à profit également l'ivresse procurée par l'alcool ou le vin. L'influence de la chaleur et du froid fut utilisée de tous temps et c'est elle dont on se sert encore dans les cataplasmes, les compresses.

Mais la première place revient à l'opium dont les vertus furent connues dès la plus haute antiquité; il entre dans la composition du *Nepenthès* dont parle l'*Odyssée* et qui calmait la tristesse; les femmes de Thèbes luttaient « contre la colère » par un remède qui est demeuré dans la pharmacopée moderne sous le nom d'extract thébaïque. Gallien consacre un livre entier à

l'opium et à la Thériaque, cette fameuse préparation dans laquelle n'entraient pas moins de 70 substances; c'est l'opium qui est le principe actif de la mixture qui sert à obtenir « l'éponge soporifique » mentionnée par Nicolas de Salerne; c'est lui qui agit dans l'électuaire diascordium de Frascator, dans le laudanum de Sydenham.

En somme, l'opium et l'alcool constituaient « les deux meilleurs moyens dont la chirurgie disposait, au début du xix^e siècle, pour diminuer la douleur au cours des opérations » (Lecène). Et la médecine n'en connaissait pas d'autres.

Mais tous ces procédés reposaient uniquement sur l'empirisme. Peu à peu, les progrès scientifiques permirent d'étudier les effets de corps bien définis et il est curieux de constater que c'est l'anesthésie générale qui bénéficia d'abord des découvertes de la chimie. Ainsi furent utilisés le protoxyde d'azote, grâce à Humphrey Davy et Wells (1844), l'éther par Morton et Jackson (1846), le chloroforme à la suite des travaux de Soubeyran, Flourens et Simpson (1847).

C'est surtout dans la seconde moitié du xix^e siècle que s'ouvre l'ère de la thérapeutique chimique, par suite des progrès de la chimie organique et de la pharmacodynamie. On continue à chercher des anesthésiques généraux; on utilise le chlorure d'éthyle déjà connu. Mais surtout, on découvre l'anesthésie locale au moyen du camphre et de la cocaïne (Fauvel et Coupard, 1878; Koller, 1884). Puis, au début du xx^e siècle, on prépare des succédanés synthétiques : stovaïne (Fourneau, 1904), novocaïne et ses dérivés supérieurs.

Actuellement, bien des moyens sont à notre portée pour le traitement de la douleur et de l'insomnie. Certains utilisent les agents physiques (cryothérapie, air

chaud, diathermie); d'autres sont basés sur des données biologiques, comme le venin de cobra, introduit récemment dans la thérapeutique des algies, surtout des algies cancéreuses et qui permet d'envisager sous un angle nouveau le problème du cancer.

Mais dans le domaine chimique, les découvertes faites surtout depuis le début du xx^e siècle, ont permis d'étudier des séries de corps analgésiques sédatifs ou hypnotiques qui, dans leur ensemble, exercent une action élective sur la douleur, sans atteindre la conscience ou permettent d'obtenir un sommeil voisin du sommeil naturel : on comprend par là leur intérêt et la raison de leur emploi de plus en plus fréquent.

Les hypnotiques et analgésiques dont dispose la thérapeutique moderne, sont nombreux. Il faut citer en premier lieu le principe actif de l'opium, la morphine et son dérivé l'héroïne, etc...; puis une série de corps synthétiques : aldéhydes, alcools tertiaires, cétones et surtout uréides, qu'il s'agisse d'éthers de l'acide carbamique, de sels organiques de l'urée ou des dérivés l'acide barbiturique.

Les barbituriques (nom qui vient du grec *barbitos*: lyre, de la forme des cristaux de leur acide fondamental, l'acide barbiturique) ont l'avantage d'agir à la fois contre la douleur et l'insomnie, symptômes bien souvent associés.

Chimiquement, ils dérivent de l'acide barbiturique. Ce corps n'est pas hypnotique, mais seulement hypnogène; à sa molécule peuvent être fixés toute une série de radicaux organiques — dits hypnophores — qui lui confèrent des propriétés hypnotiques.

Il en existe un très grand nombre. Parmi eux,

ce sont les dérivés cyclopentenylbarbituriques et particulièrement certains d'entre eux, récemment préparés, qui feront l'objet de ce travail.

Nous nous proposons d'en faire une étude chimique succincte, pour montrer en quoi leur structure diffère de celle des dérivés barbituriques connus jusqu'à ce jour.

Puis nous donnerons — dans une étude physiologique — les résultats auxquels nous ont conduit l'expérimentation de certains d'entre eux sur l'animal.

Enfin, nous rapporterons quelques observations cliniques montrant leur intérêt thérapeutique, nous réservant de les comparer, à cet égard, aux barbituriques voisins, de considérer dans quelle mesure ils peuvent être associés à eux, et de dégager leurs qualités spéciales en rapport avec leurs propriétés physico-chimiques.

Certains dérivés 5,5- disubstitués, au contraire, sont hypnotiques.

Mais la substitution des deux atomes d'hydrogène en position 5, peut se faire de façons différentes :

1° On peut leur substituer, en effet, deux radicaux homonymes pris dans la série grasse : (méthyle, éthyle, propyle, butyle, amyle, allyle).

On obtiendra alors des dérivés 5,5- disubstitués symétriques.

Parmi ces dérivés, les plus courants sont :

l'acide 5,5- diethylbarbiturique (Véronal);

l'acide 5,5- dipropylbarbiturique (Proponal);

l'acide 5,5- diallylbarbiturique (Dial).

2° On peut aussi substituer aux deux atomes d'hydrogène deux radicaux hétéronymes.

On obtient ainsi des dérivés disubstitués dissymétriques dont l'effet hypnotique est plus intense (Tiffeneau).

Telles sont les substitutions éthyl-propyl, éthyl-butyl, propyl-amyl, amyl-allyl, etc... On peut citer dans cette catégorie :

l'acide 5,5- n-butyléthylbarbiturique (Sonéryl).

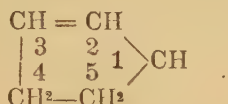
3° Enfin on peut remplacer un des atomes d'hydrogène par un radical de la série grasse et l'autre atome d'hydrogène par un radical cyclique.

Citons dans ce groupe l'acide 5,5- phényléthylbarbiturique (Luminal ou Gardénal).

A cette dernière catégorie appartiennent également les dérivés cyclopentenylbarbituriques.

Dérivés cyclopenténylbarbituriques

Le radical Δ_2 -cyclopentenyl est le suivant :



(Le symbole Δ_2 indique qu'il existe une double liaison en seconde position, c'est-à-dire entre les carbones situés en position 2 et 3.)

L'idée de substituer ce radical à un atome d'hydrogène de l'acide barbiturique, a pour point de départ sa configuration chimique. On remarque, en effet, la présence, dans un cycle pentagonal, d'une double liaison de type allylique, ensemble de caractères qui correspond à un hypnophore typique.

La substitution de ce radical et d'une série de seconds restes donne naissance à tout un groupe d'acide Δ_2 -cyclopentenylbarbituriques.

Quelques-uns nous ont semblé intéressants à retenir en vue de leur étude physiologique. Il est établi, en effet, que l'action physiologique d'une molécule de type donné dépend principalement de deux facteurs :

— la nature des substituants attachés au squelette fondamental;

— le poids moléculaire.

En faisant varier ces facteurs, on a pu obtenir les modèles chimiques suivants ⁽¹⁾.

1° Un acide où il n'existe qu'une substitution, l'acide 5, Δ_2 -cyclopentenylbarbiturique.

(1) Communication de R. Chaux, présentée à l'Académie des Sciences par M. le Professeur DESGREZ. Séance du 4 avril 1932. Comptes Rendus, tome 194, p. 1193.

2° Un acide à double substitution symétrique :

l'acide 5,5- biscyclopentenylbarbiturique.

3° Des acides disubstitués dissymétriques :

a) avec un radical cyclopentenyle et un radical alcoyle; tels sont, d'après leur poids moléculaire croissant :

l'acide 5,5- éthylcyclopentenylbarbiturique;

l'acide 5,5- butylcyclopentenylbarbiturique;

b) avec un radical cyclopentenyle et un radical phényle :

l'acide 5,5- phénylcyclopentenylbarbiturique;

c) avec un radical cyclopentényle et un radical allyle :

l'acide 5,5- allylcyclopentenylbarbiturique.

4° Un acide où les radicaux sont le radical cyclopentenyle et un radical bromé :

l'acide 5-5 β -bromallylcyclopentenylbarbiturique.

Tel est le plan d'étude qui a guidé nos recherches pharmacodynamiques dans le groupe des acides Δ_2 -cyclopentenylbarbituriques.

Nous avons comparé les données de notre étude aux règles pharmacodynamiques énoncées par les différents auteurs qui, depuis trente ans, ont étudié la série barbiturique au point de vue hypnotique, règles que nous rappellerons brièvement :

les dérivés 5,5- disubstitués sont seuls actifs à l'exclusion des dérivés monosubstitués (Fischer);

le nombre optimum d'atomes de carbone des deux substituants est de 6 à 8 (Tiffeneau);

a nombre de carbone égal les dérivés dissymétriques sont plus actifs que les dérivés symétriques (Tiffeneau);

pour un même nombre d'atomes de carbone, une chaîne cyclique est plus active qu'une chaîne droite (Shonle, Keltch et Swanson);

la double liaison allylique exerce une influence favorable (Volwiller Shonle).

Comme on le verra par la suite, ces règles se trouvent entièrement vérifiées dans le groupe des acides cyclopenténylbarbituriques par l'étude physiologique qui en a été faite. Le dérivé qui s'est montré le plus intéressant au point de vue thérapeutique est, en effet, l'acide 5,5- allyl- Δ_2 - cyclopenténylbarbiturique dont la configuration chimique est tout à fait conforme aux règles rappelées ci-dessus.

Il est intéressant de faire observer à ce sujet que le radical Δ_2 - cyclopentényle est le groupe caractéristique des acides gras de l'huile de chaulmoogra (acides chaulmoogrique et hydnocarpique) dont l'action, dans le traitement de la lèpre, est particulièrement efficace sur l'élément douleur.

Complétant notre étude de la propriété hypnotique des acides cyclopenténylbarbituriques par une étude approfondie de leur propriété analgésique, nous avons été conduit à appliquer la loi de Bürgi : « L'introduction simultanée dans l'organisme de deux médicaments appartenant à un même groupe pharmacologique principal amène un effet supérieur à la somme des actions des deux constituants pris isolément. »

Nous avons ainsi reconnu la grande valeur thérapeutique des associations ou pseudo-sels d'acides cyclopenténylbarbituriques et de pyramidon au point de vue analgésique et sédatif.

L'acide 5,5-allyl- Δ_2 - cyclopenténylbarbiturique et l'association de cet acide au pyramidon, molécule à molécule (Hypalène) ont fait l'objet principal de notre expérimentation clinique.



ETUDE PHYSIOLOGIQUE

L'expérimentation physiologique (1) des composés cyclopenténylbarbituriques sur les animaux a comporté trois phases :

1° essais préliminaires sur des poissons, permettant un premier classement approximatif d'après l'importance de leur action;

2° essais en série sur les petits mammifères;

3° étude approfondie, chez le chien, des composés les plus intéressants.

I. — Essais préliminaires sur les poissons

Le principe de la méthode repose sur une observation du physiologiste Raphaël Dubois : un poisson introduit dans un récipient en verre rempli d'eau et animé d'un mouvement de rotation autour de son axe, nage sans arrêt en sens inverse de ce mouvement. Si l'on dissout dans l'eau une dose suffisante d'une substance hypnotique, le poisson entre en état de narcose au bout d'un temps plus ou moins long et perd alors le réflexe précédent : il se laisse entraîner dans le sens de rotation; il peut demeurer pendant quelque temps sensible au bruit et au toucher; mais à une phase plus avancée du sommeil,

(1) Cette étude physiologique a été faite par MM. le Docteur Pierre ROLLAND, ancien chef de laboratoire à la Faculté de Médecine, et René CHAUX.

Nous tenons à les remercier de nous l'avoir communiquée et nous nous bornons à la reproduire ici, en la résumant.

il devient insensible à ces excitations. Si la substance employée est peu toxique, le poisson, remis dans l'eau pure, reprend assez rapidement son état normal.

On peut donc, par cette méthode, déterminer le seuil d'activité d'un hypnotique soluble dans l'eau et comparer entre eux les termes d'une série d'hypnotiques.

Cette technique est commode pour faire un premier classement dans une série nouvelle et pour situer cette série par rapport à celles déjà connues.

Les poissons choisis étaient des vairons de dimensions sensiblement voisines, entre 4 et 5 cm. de long.

On préparait des solutions aqueuses de barbituriques à différentes dilutions (1) :

$\frac{1}{200}$	$\frac{1}{500}$	$\frac{1}{1000}$	$\frac{1}{2000}$	$\frac{1}{4000}$	$\frac{1}{8000}$	$\frac{1}{12000}$
-----------------	-----------------	------------------	------------------	------------------	------------------	-------------------

On introduisait, pour chaque expérience, 3 poissons par récipient, de manière à éliminer les causes d'erreur. On notait l'heure d'introduction et l'on mettait immédiatement en mouvement (récipient de 30 cm. de diamètre tournant à la vitesse de 16 à 20 tours-minute). On observait le nombre de minutes nécessaires pour que les poissons se laissent entraîner dans le sens de rotation (début de la narcose). Puis on suivait les progrès du sommeil en observant les réactions au bruit et au toucher (frôlement du museau ou de la nageoire dorsale avec un fil de fer très fin). On notait l'instant où le poisson ne réagissait plus au bruit, puis au toucher. Lorsque ce dernier stade était atteint, on arrêtait l'expérience et on remettait les poissons dans l'eau pure où ils revenaient rapidement à l'état normal si l'on n'avait pas atteint la dose toxique.

(1) Pour certains dérivés cyclopenténylbarbituriques, on ne pouvait préparer que les dilutions les plus fortes en raison de leur faible solubilité.

Les dérivés cyclopenténylbarbituriques ont été étudiés comparativement au Véronal. Une centaine de poissons ont été mis en expérience. Les observations se résument de la façon suivante :

— le dérivé monocyclopentényle est à peu près inactif;

— les dérivés bis-cyclopentényle, allylcyclopentényle et éthylcyclopentényle sont nettement supérieurs au véronal;

— les dérivés propylcyclopentényle, butylcyclopentényle, phénylcyclopentényle, β bromallylcyclopentényle sont d'une trop faible solubilité dans l'eau pour exercer une action hypnotique importante à l'état pur.

A titre de comparaison, nous indiquerons que les dilutions limites où l'on observait encore une narcose nette étaient :

Véronal : 1/500.

Acide biscyclopentényle : 1/12.000.

Acide allylcyclopentényle : 1/8.000.

Acide éthylcyclopentényle : 1/4.000.

II. — Essais sur les petits mammifères

Les expériences sur les poissons (animaux à sang froid) sont utiles pour un premier triage dans une série de composés. Elles sont tout à fait insuffisantes pour fournir une indication sur la valeur probable d'un médicament chez l'homme. Une évaluation beaucoup plus approchée est fournie par l'expérimentation sur petits mammifères. Quels animaux choisir pour l'expérimentation des hypnotiques?

On est tenté de prendre le cobaye en raison de son très large emploi en médecine expérimentale. Mais nous avons très vite constaté, sur une dizaine de sujets de diverses provenances, que cette espèce est beaucoup trop sensible à l'action toxique des hypnotiques : des doses, à peine suffisantes pour un effet hypnotique, d'un barbiturique quelconque, Véronal ou autre, entraînaient un dépérissement progressif de l'animal et sa mort au bout de quelques jours.

Nous avons alors expérimenté sur souris blanches, lapins et chiens.

a) SOURIS BLANCHES

On a employé — comme d'ailleurs d'une manière à peu près générale dans les essais qui suivront, — l'injection sous-cutanée qui donne des résultats beaucoup plus rapides que l'absorption par voie buccale et qui est moins dangereuse que l'injection intra-veineuse.

La solubilité dans l'eau des barbituriques étant trop faible, on utilisait des solutions aqueuses de sels sodiques ou de sels de diéthylamine à des concentrations de 1 p. 100 à 5 p. 100.

Les souris blanches se prêtent mal à une observation nette des diverses phases du sommeil. On les a donc utilisées à une étude comparative préliminaire de la toxicité des produits plutôt qu'à une mesure des propriétés hypnotiques de ces derniers.

Une vingtaine de sujets, pesant de 20 à 25 gr., ont été employés. En valeur absolue, on a obtenu le classement suivant, par ordre de toxicité croissant :

Véronal, acide bicyclopenténylbarbiturique, acide éthylcyclopenténylbarbiturique, acide allylcyclopenténylbarbiturique, Sonéryl (acide butyléthylbarbiturique).

Il est à noter, à ce sujet, qu'en thérapeutique la toxicité absolue d'un médicament est relativement peu importante. Ce qui importe, c'est le coefficient de sécurité : rapport de la dose maximum tolérée à la dose efficace.

C'est sur des lapins qu'a été faite l'étude de ce coefficient.

b) LAPINS

Le lapin se prête bien à l'observation des diverses phases de la narcose sous l'influence des barbituriques, et il tolère convenablement ces composés.

Les phases du sommeil chez le lapin, bien décrites par Wiki (1), sont les suivantes.

Premier degré de dépression : début du sommeil; l'animal demeure immobile sur ses pattes ou allongé sur le ventre; il ne fuit pas quand on s'approche; si on l'oblige à se lever, il se déplace en titubant.

Deuxième degré de dépression : l'animal se couche à demi sur le flanc, réagit encore quand on le secoue, mais ne peut plus se déplacer.

Troisième degré de dépression : l'animal est entièrement couché sur le flanc.

Quatrième degré de dépression : l'animal se laisse mettre en décubitus dorsal, comme d'ailleurs dans n'importe quelle autre position, sans réagir; le réflexe oculo-palpébral est alors très affaibli.

L'expérimentation a porté sur 30 sujets adultes pesant de 1 kg. 800 à 3 kg. 500; ils ont été soumis à 150 essais environ. Après 15 jours de repos, on pouvait mettre de nouveau en expérience des sujets ayant déjà servi.

(1) B. WIKI. Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie, t. 47, p. 117 (1923).

La technique la plus généralement suivie a été l'injection sous-cutanée, les barbituriques étant sous forme de sels sodiques ou de sels de diéthylamine, en solution aqueuse à 5 p. 100. Dans quelques cas, et pour des observations spéciales, on a pratiqué des injections intra-veineuses, intra-péritonales et même intra-cardiaques.

Les doses injectées ont varié de 0 gr 01 à 0 gr. 35 de dérivé barbiturique par kilog de poids de l'animal.

L'essai des divers acides cyclopenténylbarbituriques comparativement au Véronal, a permis le classement suivant, dans lequel on donne arbitrairement au Véronal une valeur 10 qui se rapporte aux deux éléments d'appréciation du sommeil : rapidité d'apparition et durée.

Acides barbituriques	Pouvoir hypnotique
Véronal.	10
5 Δ_2 -cyclopentényl.	nul
5,5-éthyl- Δ_2 -cyclopentényl.	20
5,5-n-propyl- Δ_2 -cyclopentényl	16
5,5-n-butyl- Δ_2 -cyclopentényl	12
5,5-allyl- Δ_2 -cyclopentényl	38
5,5- β -bromallyl- Δ_2 -cyclopentényl	20
5,5-bis- Δ_2 -cyclopentényl	24
5,5-phényl- Δ_2 -cyclopentényl	8

Les acides 5,5-allyl- Δ_2 -cyclopenténylbarbiturique et 5,5-bis- Δ_2 -cyclopenténylbarbiturique se détachant nettement des autres ont été soumis à une expérimentation plus poussée.

D'après les moyennes d'une série d'essais portant chacun sur 4 animaux, on peut donner le tableau suivant de l'action hypnotique de l'acide 5,5-allyl- Δ_2 -cyclopenténylbarbiturique sur le lapin :

4 centigr. d'acide par kilog de poids : l'animal

atteint le deuxième degré de dépression en 15 à 20 minutes; retour à l'état normal au bout de deux heures;

6 centigr. d'acide par kilog de poids : apparition du troisième degré de dépression au bout de 15 minutes; durée de cet état : 5 heures; réveil normal;

10 centigr. d'acide par kilog de poids : au bout de 5 minutes, apparition du quatrième état de dépression (décubitus dorsal); durée de cet état : 7 heures; réflexe oculo-palpébral très affaibli; réveil dans de bonnes conditions;

15 centigr. d'acide par kilog de poids : apparition presque immédiate du quatrième état de dépression; durée de cet état : 12 heures environ; sur quatre animaux traités, on a observé un décès; les trois autres n'ont manifesté aucun trouble après leur réveil;

20 centigr. d'acide par kilog de poids : décès en 1 heure dans tous les cas.

Des observations précédentes, on peut déduire que, le seuil d'activité de l'acide allylcyclopenténylbarbiturique se trouvant à la dose de 4 centigr. par kilog. et le maximum toléré au voisinage de 15 centigr., le coefficient de sécurité est voisin de 4.

MESURE DE LA SENSIBILITÉ PENDANT LE SOMMEIL

On a utilisé le baresthésiomètre de Verdin, modifié par adjonction d'une pointe. Cet appareil est un dynamomètre permettant de mesurer la pression exercée par une pointe sur une partie du corps. On peut ainsi déterminer le seuil de sensibilité d'un animal.

Dans le cas présent, on appliquait la pointe sur la face interne de l'oreille. A l'état normal, le lapin réagit très vivement au simple contact sans pression. Sous l'in-

fluence des barbituriques et selon le degré de narcose, la sensibilité du lapin diminue et il faut des pressions de plus en plus fortes pour provoquer une réaction. L'esthésiomètre employé permettait d'atteindre une pression maximum de 500 grammes.

Dans tous les essais avec l'acide allylcyclopenténylbarbiturique, et avec l'acide biscyclopenténylbarbiturique, on n'obtenait plus de réaction à 500 gr. lorsque l'animal avait atteint le troisième degré de dépression, à partir des doses de l'ordre de 6 centigr. par kilog de poids. Dans les mêmes conditions, avec le Véronal, le Sonéryl, le Dial, on observait toujours une réaction avant 500.

Ces expériences mettent en évidence dans l'acide allylcyclopenténylbarbiturique un pouvoir analgésique remarquable, nettement supérieur à celui que l'on observe avec des dérivés barbituriques sensiblement de même valeur au point de vue hypnotique.

III. — Essais sur le chien

Chez le lapin, animal à peu près dépourvu d'activité psychique, on observait souvent les manifestations de la narcose bien plus que celles du sommeil normal, très difficiles à définir chez les animaux de ce genre.

Pour apprécier d'une manière beaucoup plus approchée le pouvoir hypnotique d'un corps quant au sommeil normal, il faut opérer sur un animal intelligent pour pouvoir suivre, d'une part, l'affaiblissement des réflexes psychiques sans atteindre la narcose, et d'autre part la réapparition des réflexes au réveil. Le chien est un animal tout indiqué pour ce genre d'expérimentation.

Nous avons employé les acides biscyclopenténylbarbiturique et allylcyclopenténylbarbiturique sur 6

chiens adultes de tailles très différentes, pesant de 11 à 27 kilogs.

De nombreuses expériences ont été faites en administrant ces acides par voie intraveineuse, par voie sous-cutanée, par voie buccale. Elles ont permis de constater que la dose de 2 centigrammes par kilog, en injection intramusculaire ou en absorption par voie buccale, amène un sommeil régulier, dans la position habituelle. Le réveil est tout à fait normal, l'animal ne présentant aucun signe d'ivresse, répondant à l'appel de son nom en manifestant les signes de gaieté habituels et mangeant de bon appétit.

On a également étudié l'effet de ces acides sur l'écoulement biliaire comparativement avec l'Atophan et le Sonéryl. Dans tous les cas, la sécrétion biliaire a été diminuée de 25 p. 100, fait que l'on peut considérer comme normal et qu'on obtient également en utilisant la codéine, la morphine et la belladone.

De cette étude d'ensemble, on peut tirer les conclusions suivantes :

les acides biscyclopenténylbarbiturique et allyl-cyclopenténylbarbiturique sont nettement supérieurs aux autres dérivés cyclopentényliques;

ils ont un pouvoir hypnotique analogue aux barbituriques les plus employés, sans avoir les effets secondaires au réveil qu'on remarque dans bien des cas;

leur coefficient de sécurité est sensiblement supérieur à celui des barbituriques témoins;

enfin, ils semblent posséder une action analgésique qui leur est assez particulière.

Ainsi, deux acides cyclopenténylbarbituriques nous paraissaient pouvoir donner des résultats en clinique.

A côté d'eux, nous avons expérimenté l'association de l'acide allylcyclopenténylbarbiturique au pyramidon, association que nous avons mentionnée au cours de notre étude chimique et qui — d'après la loi de Bürgi — devait donner des résultats plus intéressants que les acides simples.

D'où l'expérimentation clinique de trois dérivés cyclopenténylbarbituriques :

l'acide biscyclopenténylbarbiturique;

l'acide allylcyclopenténylbarbiturique;

l'association de ce dernier au pyramidon qui, d'après les travaux récents, serait plutôt un pseudo-sel qu'un simple mélange.

Pour plus de commodité dans l'expression, nous désignerons respectivement ces corps par les noms de :

Dipenta (acide biscyclopenténylbarbiturique).

Allylpenta (acide allylcyclopenténylbarbiturique).

Allylpenta-pyramidon (cyclopentenylallylbarbiturate de phényldiméthyldiméthylaminopyrazolone).

ETUDE CLINIQUE

Le plan adopté au cours de cette étude sera le suivant :

1° Nous commencerons par rapporter quelques observations relatives à l'emploi du dipenta (observations 1 à 12); certaines d'entre elles nous permettront de comparer l'action du dipenta et celle de l'allylpenta (observations 5 à 12);

2° Puis nous étudierons l'action de l'allylpenta et de l'allylpenta-pyramidon au cours de différents syndromes cliniques pour préciser ensuite la valeur et les indications de chacun d'entre eux.

Expérimentation du dipenta

OBSERVATION 1. — (Résumée. Observation inédite).

Mme N..., hôpital Notre-Dame-de-Bon-Secours, salle Foville, n° 1.

Tuberculose ulcéro-caséeuse bilatérale, évolutive, avec laryngite tuberculeuse. Malade insomniaque, toussant beaucoup. On lui donne un soir 0,10 de dipenta à 20 heures. Elle dort de 21 heures à 3 heures du matin, puis repose sans agitation le reste de la nuit. Le dipenta est ainsi administré pendant 4 jours. Le cinquième jour, 0,10 de Sonéryl, aux dires de la malade, le dipenta produit le même effet que le Sonéryl, à doses égales.

OBSERVATION 2. — (Résumée. Communiquée par M. le Dr MAURANGE).

Miss B..., 64 ans. Insomnie habituelle chez une nerveuse hypertendue et gastralgique.

Un comprimé (0,10) de dipenta donne 6 heures de sommeil tranquille. Pas de maux de tête au réveil.

OBSERVATION 3. — (Résumée. Communiquée par M. le Docteur MAURANGE).

Mme H..., 55 ans. Hypertendue avec insuffisance rénale. Se plaint d'insomnie et a essayé sans succès un grand nombre d'hypnotiques.

Un comprimé de 0,10 de dipenta suffit à lui donner 5 à 7 heures d'un sommeil calme, sans aucun symptôme désagréable au réveil.

OBSERVATION 4. — (Résumée. Communiquée par M. le Docteur MAURANGE).

M. L. P..., homme d'affaires, 57 ans.

Grand nerveux, malgré une bonne santé. Mais ses affaires le préoccupent beaucoup et ses insomnies sont très fréquentes. Les hypnotiques qu'il a essayé lui occasionnent de la céphalée ou lui donnent mal à l'estomac. Il emploie le dipenta au cours d'une crise douloureuse gastrique et se trouve amélioré. Il l'a, par la suite, utilisé contre son insomnie : la dose de 2 comprimés n'a jamais été dépassée et a permis un sommeil suffisant.

Comparaison du dipenta et de l'allylpenta

Nous avons tenu à donner le résumé de ces observations pour montrer l'action du dipenta dans 4 cas d'insomnie. Elle a été satisfaisante. On eut bientôt l'idée de la comparer à celle de l'allylpenta. Les sept observations suivantes permettent cette comparaison.

OBSERVATION 5. — (Résumée. Communiquée par M. le Docteur BRÉHON).

M. R..., 42 ans, conducteur de chevaux.

Le 3 février 1930, fracture de jambe au tiers moyen avec gros hématome. Il souffre beaucoup. On lui donne à son arrivée un cachet d'allyl-penta (0,10) sans résultat. Le soir, un nouveau cachet, à 20 heures, n'amène pas le sommeil et atténue simplement la douleur.

Le lendemain, deux cachets d'allylpenta le soir. Le blessé dort une grande partie de la nuit.

Le troisième soir, on fait prendre un seul cachet de 0,10 de dipenta. Le sommeil est comparable à celui de la veille. Il

n'est plus donné, ensuite, de médicament, la douleur étant atténuée fortement.

OBSERVATION 6. — (Résumée et communiquée par M. le Docteur BAILLEUL).

Mme P..., opérée d'appendicite. Intervention difficile en raison d'adhérences nombreuses et de la position rétrocoecale de l'appendice.

On donne, le premier jour 0,10 de dipenta, dose renouvelée au bout de deux heures. La malade est calme, mais elle dort peu, d'un sommeil léger durant 3 heures.

Le lendemain, un comprimé d'allylpenta donne, au contraire, un sommeil prolongé et une nuit très calme.

Le surlendemain, la malade dort 7 heures de suite avec deux comprimés d'allylpenta.

OBSERVATION 7. — (Résumée et communiquée par M. le Dr MAURANGE).

Miss S. W., Américaine, 48 ans.

Insomnie habituelle chez une dyspeptique hyperchlorhydrique avec entérocolite et colibacillurie. Cette malade, éthylique par surcroît, se réveille brusquement après une ou deux heures de sommeil et ne peut se rendormir jusqu'au matin.

On lui fait prendre la série dipenta, allylpenta, Sonéryl, Véronal. Seul l'allylpenta agit. Il donne un sommeil de 4 à 5 heures; au bout de ce temps, la malade prend une nouvelle dose et se rendort après une demi-heure ou trois quart d'heures. La malade est très satisfaite et demande une provision de comprimés.

OBSERVATION 8. — (Résumée et communiquée par M. le Docteur BRÉHON).

M. M..., 33 ans, conducteur de chevaux.

Fracture de la cuisse droite (10 décembre 1929).

Le malade souffre beaucoup à son entrée. A 22 heures, on lui fait prendre un cachet d'allylpenta à 0,10. Le blessé s'endort une heure après et ne s'éveille que vers 4 heures du matin.

Le 11 au soir, on donne un cachet de dipenta à 0,10. Le

blessé s'endort plus difficilement que la veille et se réveille vers minuit pour ne se rendormir que vers 4 heures du matin.

Le 12, le malade réclame de l'allylpenta. Un comprimé lui est donné : il dort toute la nuit.

Les jours suivants, le blessé ne souffre plus : on ne donne plus aucun médicament.

OBSERVATION 9. — Résumée. Communiquée par M. le Docteur BRÉHON).

Mlle J..., 57 ans.

Arythmique. Se plaint d'insomnies.

On commence par lui administrer 0,10 de dipenta une demi-heure avant l'heure du sommeil : elle dort pendant deux heures.

Le lendemain soir, deux cachets de dipenta à une demi-heure d'intervalle. Elle s'endort au bout de trois quarts d'heure pendant 4 heures au total.

Le troisième jour, un cachet d'allylpenta 0,10 : la malade s'endort au bout d'une demi-heure et ne se réveille qu'à 4 heures du matin.

Le quatrième jour, 0,10 d'allylpenta : même résultat.

Le cinquième jour, 0,10 de dipenta. Le sommeil n'a été obtenu qu'au bout d'une heure et a été moins long.

Le sixième jour, on donne 0,10 d'allylpenta. Le sommeil s'établit plus rapidement et dure jusqu'au matin.

Le septième jour, on donne seulement 0,05 d'allylpenta. Le sommeil se produit au bout d'une demi-heure et dure six heures et demie.

Dans les jours qui suivirent, on supprima tout médicament, l'insomnie ayant disparu.

OBSERVATION 10. — (Résumée. Communiquée par M. le Docteur BRÉHON).

Mme B..., 60 ans.

Périduodénite avec douleurs entraînant de l'insomnie.

On commence par lui faire prendre 0,10 de dipenta. Aucun résultat. On essaye de doubler la dose : le résultat n'est guère meilleur. Le troisième jour, on donne 0,10 d'allylpenta qui provoque 3 heures de sommeil, puis, après réveil, de nouveau une heure et demie de sommeil.

Quatre soirs consécutifs, on donne de l'allylpenta à la même dose : le résultat est aussi satisfaisant et la malade se dit reposée.

Depuis ce moment, la malade prend 0,10 d'allylpenta quand elle a des insomnies, c'est-à-dire une fois par semaine environ.

OBSERVATION 11. — (Communiquée par M. le D^r BRÉUON).

M. C..., 57 ans 1/2.

Entre le 13 décembre 1929 pour suppuration de l'index gauche, consécutive à un coup de hache.

Il souffre beaucoup et on lui donne 0,10 de dipenta vers 20 heures.

Les souffrances ne sont pas atténuées et le malade ne dort pas.

Le 14 décembre, on procède à la désarticulation du doigt. Un comprimé de dipenta pris de suite après l'intervention ne calme pas la douleur. Le soir, à 20 heures, on donne un nouveau comprimé pour la nuit : échec complet, le malade continue à souffrir et ne dort pas.

Le 15 décembre, à 20 heures, 0,10 d'allylpenta. Une heure plus tard, le blessé se déclare très soulagé et ne tarde pas à s'endormir jusqu'à minuit.

Le 16 décembre, un cachet de 0,10 d'allylpenta à 20 heures. Dort jusqu'à une heure du matin. A deux heures le blessé ne s'étant pas rendormi, il prend un cachet de dipenta de 0,10 et dort de 3 à 5 heures.

Le 17 décembre, un cachet de 0,10 d'allylpenta procure un sommeil de six heures environ.

Par la suite, les douleurs ont diminué et ne nécessitent aucun hypnotique : le sommeil se rétablit normalement.

De ces observations, il ressort que le dipenta, bien que sédatif actif et bien toléré, est cependant moins hypnotique que l'allylpenta. C'est du reste ce que faisait prévoir l'expérimentation physiologique.

Expérimentation comparée de l'allylpenta et de l'allylpenta-pyramidon

L'allylpenta et l'allylpenta-pyramidon ont été étudiés dans de nombreux cas. Nous allons rapporter

maintenant quelques observations relatives à leur emploi.
Nous les grouperons sous les chefs suivants :

- Douleurs (observations 12 à 25).
- Douleurs et insomnies des opérés (observations 25 à 31).
- Insomnies (observations 31 à 46).
- Syndromes psychiques (observations 46 à 59).

Cette division peut paraître artificielle; elle est critiquable puisqu'un symptôme peut relever de plusieurs causes : c'est le cas de l'insomnie qui peut être une insomnie nerveuse, une insomnie douloureuse ou même dépendre de plusieurs facteurs comme l'insomnie des tuberculeux due à la toux, à la dyspnée, aux sueurs nocturnes.

Aussi bien cette schématisation n'a-t-elle pour but que de donner de la clarté dans l'exposition.

Douleurs (Observations 12 à 25)

Nous étudierons l'effet de l'allylpenta et de l'allylpenta-pyramidon dans deux types d'observations : les unes ayant trait à des douleurs d'origine traumatique ou se rapportant à une cause chirurgicale, les autres où la douleur est le symptôme dominant d'une affection médicale.

Douleur d'origine traumatique ou chirurgicale

OBSERVATION 12. — (Communiquée par M. le D^r BRÉHON)
(Résumée).

M. D..., 17 ans.

Ecrasement des parties molles au niveau des malléoles du pied gauche. Douleurs très vives arrachant des larmes au blessé.

A 19 h. 30, un cachet d'allylpenta (0,10). Les douleurs ces-

sent au bout d'une demi-heure et le malade s'endort à 20 h. 30. Réveil à 5 heures.

Le lendemain, le blessé ne souffre plus. Les souffrances ne réapparaissent pas dans la journée, il n'est plus donné de cachet.

OBSERVATION 13. — (Communiquée par M. le D^r BRÉHON) (Résumée).

Mme B... 59 ans.

Ecrasement de la phalange de l'annulaire droit. Amputation sous anesthésie locale.

Un comprimé d'allylpenta de 0,10 est pris aussitôt après l'intervention et un autre le soir au coucher. Sommeil normal jusqu'à 5 heures.

Le lendemain matin, le doigt n'est pas très douloureux; cependant, la douleur augmente peu à peu au cours de la journée. On donne un cachet d'allylpenta à 20 h. 30. Sommeil régulier de 21 h. 30 à 5 heures du matin.

Le troisième jour, les douleurs sont beaucoup moindres. Un comprimé d'allylpenta est encore pris le soir et donne les mêmes résultats.

Le quatrième jour, les douleurs ont cessé et il n'est plus pris de médicament.

OBSERVATION 14. — (Communiquée par M. le D^r BRÉHON).

M. M..., mineur, 38 ans.

Gros phlegmon de la main avec fusées purulentes vers l'avant-bras.

Souffrances considérables, insomnie absolue.

Un cachet d'allylpenta (0,10) lui est donné. Au bout d'une demi-heure, somnolence pendant deux heures. A 13 heures, reprise des douleurs violentes qui arrachent des plaintes au blessé. On donne un nouveau cachet. Les douleurs cessent une demi-heure plus tard et le blessé s'endort jusqu'à 17 heures. Un troisième cachet est réclamé par le blessé pour la nuit. Il dort toute la nuit.

Le lendemain, les douleurs sont très calmées : il semble y avoir une analgésie persistante (peu de douleur au cours du débridement, comme au cours des pansements).

On supprime la médication hypnotique dès le second jour, le malade ne souffrant plus.

Ajoutons à ces observations résumées quelques cas où l'action analgésique a été constatée au cours d'une otite, après fracture de jambe (Docteur Bréhon) ou après plaie du cuir chevelu (Docteur Bréhon).

Douleur au cours d'affections médicales diverses

OBSERVATION 15. — (Communiquée par M. le Dr ANTOINE).

Mme T..., 40 ans.

Ptose avec troubles gastro-intestinaux anciens. Douleurs du plexus solaire avec battements exagérés de l'aorte à ce niveau.

Un comprimé d'allylpenta-pyramidon de 0,15 est donné au début des deux principaux repas.

Très rapidement, les malaises disparaissent, la douleur solaire s'atténue, les battements douloureux de l'aorte disparaissent et le réflexe oculo-cardiaque autrefois positif redevient normal.

OBSERVATION 16. — (Inédite).

Mme N..., hôpital Notre-Dame de Bon Secours, salle Marchant n° 15.

Cancer de la grande courbure de l'estomac, propagé au pylore.

La malade a été traitée d'abord par la teinture de ciguë; ses douleurs ont été très diminuées; puis ce médicament est devenu inefficace. On donne alors 0,10 d'allylpenta. Les douleurs disparaissent complètement pendant les quatre heures suivantes. Le spasme pylorique paraît, lui aussi, influencé : les vomissements s'espacent et ne sont plus alimentaires, mais aqueux.

Ce traitement a été poursuivi pendant 8 jours.

Au bout de ce temps, on dut augmenter les doses d'allylpenta à 0,20, 0,30 et même 0,40.

Cette thérapeutique devenant elle-même insuffisante, on dû employer la morphine, puis l'héroïne à hautes doses. La mort survient au bout de neuf jours.

OBSERVATION 17. — (Inédite).

Mme Bl..., 40 ans.

Souffre continuellement dans la fosse iliaque droite avec

crise une fois par mois environ : nausées, fièvre à 38°, constipation alternant avec de la diarrhée.

L'examen clinique et radiologique permettent le diagnostic de pérityphlite et d'épiloïte (la malade a été opérée d'appendicite en 1909 et d'hystérectomie en 1917).

On prescrit l'allylpenta-pyramidon à la dose de un comprimé de 0,15 avant chaque repas.

Les douleurs se sont atténuées très vite ce qui a permis d'entreprendre un traitement de fond (vaccins, diathermie, lumière rouge).

OBSERVATION 18. (Inédite).

Mlle X..., 14 ans.

Se rendant en Algérie, est prise de mal de mer et commence à vomir. Rapidement, elle descend dans la cabine et on lui fait prendre un comprimé d'allylpenta-pyramidon (0,15) avec un peu de jus d'orange.

Une heure plus tard, elle peut remonter sur le pont, ne vomit plus. Elle dîne normalement et achève la traversée dans des conditions normales, malgré une mer agitée.

OBSERVATION 19. — (Inédite).

Mme G..., Règles douloureuses avec irrégularité dans la date d'apparition des règles et l'abondance du flux menstruel. La malade doit rester alitée pendant les premiers jours de ses règles.

Un traitement opothérapique a été essayé à plusieurs reprises sans résultat.

Pendant deux mois de suite, Mme G... prend un ou deux comprimés d'allylpenta pendant les trois ou quatre jours qui précèdent les règles.

La malade déclare que le médicament est sans action sur la date de leur apparition ni leur abondance, mais les douleurs ont été bien calmées.

OBSERVATION 20. — (Inédite).

Mme N..., hôpital Notre-Dame de Bon Secours, salle Ram-buteau n° 15.

Cette malade présente des migraines depuis six ans. Elles s'accompagnent de vomissements, de troubles oculaires, de vaso-moteurs. Elles surviennent environ trois fois par semaine.

L'appendicectomie fut sans résultat. Les extraits ovariens, thyroïdiens, hypophysaires restèrent inopérants. Les cholagogues, les substances désensibilisantes furent sans effet. On ne trouve aucune cause digestive, nasale, oculaire. La malade a pris 0,10 d'allylpenta chaque jour pendant un mois. Durant cette période elle n'a souffert que trois fois.

OBSERVATION 21. — (Résumée. Service de M. le Professeur LAIGNEL-LAVASTINE).

Mme P..., 39 ans, salle Brouardel n° 18.

21 janvier 1934. — Entrée pour une polynévrite éthylique à forme douloureuse. Elle souffre beaucoup et la douleur entraîne une grande insomnie (la malade dort entre deux et trois heures par nuit). De tous les médicaments employés, seul l'Allonal (à dose de 20 centigrammes) produisait un effet sédatif très passager.

16 février : on commence à donner un comprimé d'allylpenta-pyramidon. La malade a très peu dormi : le matin elle n'est pas satisfaite.

17 février : deux comprimés : un à 21 heures, un à 23 heures. Le lendemain, la malade déclare que l'effet est analogue à celui de l'Allonal qui, lui, était moins bien toléré.

18 au 23 février : on donne, avec quelques variations dans les heures d'absorption, un comprimé à 20 heures, un à 22 heures, un autre la nuit. La malade dort mieux, ses souffrances, extrêmement vives, sont atténuées par le médicament. De plus, aucun signe d'intolérance, pas de céphalée, par de diminution des urines, sensation de soif.

23 février : on donne deux comprimés en même temps à 22 heures et un à minuit : les résultats sont moins satisfaisants et on revient à l'ancien mode d'administration.

24 et 25 février : la malade fait une poussée douloureuse intense qui lui arrache des larmes. Elle réclame de la Spasmalgine qu'elle a pris autrefois.

26 février : elle prend 30 gouttes de Cibalgine et 2 comprimés de Spasmalgine. Depuis cette date, elle a, chaque soir, deux comprimés de Spasmalgine.

Cette polynévrite éthylique extrêmement douloureuse a été très améliorée par l'allylpenta-pyramidon bien qu'on n'ait pas dépassé la dose de trois comprimés. La Spasmalgine agit incontestablement mieux, mais rappelons que ce produit contient, pour chaque comprimé : deux centigrammes de Papavérine, un centigramme de Pantopon et un milligramme d'Atrinal.

OBSERVATION 22. — (Communiquée par M. le Dr BRÉHON).

Enfant B..., 10 ans.

Mal de Pott cervical avec douleur et insomnie.

Le premier soir, prend un demi-comprimé d'allylpenta (soit 0,05) et s'endort une demi-heure plus tard jusqu'à 5 heures du matin.

Même médication avec résultat identique le second jour.

Le troisième jour, on ne fait prendre aucun médicament, mais à 22 h. 30, l'enfant ne dort pas. On donne alors un demi-comprimé qui agit comme précédemment.

Le quatrième soir, les douleurs sont moins vives. On suspend la médication et le sommeil se rétablit normalement.

Depuis, l'enfant dort régulièrement toutes ses nuits. Il est envoyé à Berck.

OBSERVATION 23. — (Résumée. Service de M. le Professeur LAIGNEL-LAVASTINE).

M. Ol..., vendeur, salle Rendu n° 1.

Entre le 30 juin 1933, pour tuberculose pulmonaire et mal de Pott.

Il dort très bien, mais souffre dans la journée. Aussi a-t-il pris deux grammes d'aspirine et deux grammes de salicylate de soude par jour sans obtenir de résultat satisfaisant.

17 février : on donne un demi-comprimé à 10 heures (soit 0,075), un demi-comprimé à 14 heures, un comprimé à 20 heures.

La journée a été meilleure, les douleurs moins fortes. Ce traitement est suivi pendant trois jours avec quelques variations dans les heures d'absorption des comprimés. La douleur est calmée une demi-heure après la prise du médicament.

20 février : s'est réveillé la nuit par suite de douleurs. Il a pris un demi-comprimé d'allylpenta-pyramidon qui l'a calmé en une demi-heure et lui a procuré un sommeil profond au point qu'il ne s'est pas aperçu du nettoyage de la salle, le matin.

21 février : même traitement, résultat identique; constate qu'il a la bouche sèche.

22 février : douleurs très intenses dans la journée. Le demi-comprimé qu'il a pris vers 14 heures l'a calmé moins bien que d'ordinaire. Il prend donc un nouveau comprimé à 23 heures; la douleur disparaît, il passe une bonne nuit.

23 et 24 février : mêmes constatations.

25 février : le malade se plaint de sciatique; il désire prendre de nouveau du salicylate. On donne donc 2 grammes de salicylate de soude, deux cachets d'antipyrine et un d'aspirine. Le malade souffre et ne dort que trois heures.

26 février : le malade demande qu'on associe un demi-comprimé d'allylpenta-pyramidon au traitement de la veille. Il dort mieux. De même le lendemain.

28 février : le malade souffre beaucoup au réveil. Il augmente la dose d'allylpenta-pyramidon et prend un demi-comprimé à 7 heures 30, un demi-comprimé à midi, 1 gr. de salicylate de soude à 16 heures et un à 20 heures.

La douleur est bien calmée dans la journée, les nuits sont bonnes. Le même traitement est poursuivi jusqu'au 12 mars. On le continuera encore par la suite.

OBSERVATION 24. — Résumée. (Communiquée par M. le Docteur DRIZARD, du Creusot).

M. V..., 38 ans, employé d'usine.

Présente une sciatique gauche depuis un an. A cette période, on l'opère d'une hydrocèle; anesthésie rachidienne. Le lendemain de l'intervention, céphalée intense et sciatique gauche.

Rien à noter dans les antécédents (un éclat d'obus à la jambe droite).

Le malade a suivi de nombreux traitements qui, sans l'améliorer beaucoup, lui permirent de continuer son travail. Mais, en août 1933, il est obligé de s'aliter. Depuis ce moment, on a utilisé Atophan, suppositoires calmants pour la nuit, salicylate de méthyle, Piperazine Naiodine, sans aucun effet. On a dû même administrer du Sédol pour la nuit. Dix séances de diathermie, trois semaines de radiothérapie n'ont pu améliorer la douleur.

C'est alors qu'on emploie, le 8 février, l'allylpenta-pyramidon, à raison de deux comprimés par jour. Dès le premier soir, la douleur est diminuée « comme elle ne l'a jamais été depuis le début de la maladie ». Au bout de trois jours, on donne trois comprimés par jour. La douleur continue à diminuer peu à peu. En 20 jours, la marche est possible et le malade peut reprendre son travail le 28 février.

Revu, le 7 mars, une semaine après la reprise du travail, le malade continue à s'améliorer. Il ne prend plus alors qu'un comprimé et se dispose à supprimer son traitement.

Aucun phénomène d'intolérance n'a été constaté, pas de céphalée le matin comme avec les autres calmants.

Cette observation nous paraît suffisamment démonstrative : un traitement par l'allylpenta-pyramidon suivi pendant vingt jours, a fait disparaître une sciatique rebelle, où de nombreuses médications avaient échoué. Il a permis de reprendre le travail interrompu depuis plus de six mois.

Ajoutons que des résultats satisfaisants nous ont été signalés dans les quelques cas suivants : règles douloureuses, mal de mer, cancer de la face, dyspnée asthmatoïde, typhlocolite, douleurs d'origine digestive avec solarite.

Douleurs et insomnies des opérés (Observations 25 à 31)

OBSERVATION 25. — (Inédite).

Mme C..., 40 ans.

Extraction d'une prémolaire inférieure infectée avec arthrite alvéolo-dentaire.

Après l'intervention, la malade souffre. On donne un comprimé d'allylpenta : au bout de peu de temps la douleur est calmée et la malade éprouve un besoin impératif de dormir.

OBSERVATION 26. — (Inédite).

Mme M..., 30 ans.

Extraction d'un molaire inférieure cariée et accompagnée d'abcès.

Anesthésie à l'*Hédobutyl*, extraction indolore.

Au bout d'une heure, la malade souffre de nouveau. Elle prend un comprimé d'allylpenta : suppression rapide de la douleur et sommeil.

OBSERVATION 27. — (Inédite).

Mme X..., 30 ans.

Carie dentaire avec abcès.

Extraction difficile sous anesthésie locale.

Dès que l'anesthésie cesse de produire son effet, de vives douleurs apparaissent. Une dose de 0,10 d'allylpenta calme très rapidement la douleur et entraîne le sommeil, de midi à 19 heures. Le réveil est normal, sans aucune douleur. La malade se dérange pour aller remercier le dentiste.

OBSERVATION 28. — (Inédite).

Mme N..., hôpital Notre-Dame de Bon Secours, salle Marchant n° 12.

Néuralgie dentaire due à une carie de la deuxième molaire supérieure gauche.

La dent malade est extraite, mais l'intervention est très douloureuse et les douleurs persistent après l'extraction.

La malade prend 0,10 d'allylpenta à midi et demi.

Une heure plus tard, elle ne souffre plus et prend normalement son repas du soir.

La douleur ne réapparaît que le lendemain, beaucoup plus légère d'ailleurs. Un nouveau comprimé d'allylpenta la calme très vite.

OBSERVATION 29. — (Communiquée par M. le D^r BAILLEUL.)

M. R..., opéré d'hernie. Opération et suites normales. Cependant, la première journée est pénible en raison de quintes de toux qui provoquent une tension douloureuse de la cicatrice.

Un comprimé d'allylpenta est administré chaque soir pendant quatre jours et permet le sommeil de 22 heures à 5 heures du matin.

La morphine n'a pas été employée.

OBSERVATION 30. — (Communiquée par M. le D^r PICOT).

M. N..., 45 ans.

Hépatique chronique. Présente le 6 février 1932 des douleurs dans la fosse iliaque droite. Le 7, on porte le diagnostic d'appendicite.

Opération à l'anesthésie locale après injection de un demi-centigramme de morphine. Le soir de l'intervention, trois comprimés d'allylpenta-pyramidon. Nuit excellente, sommeil normal, pas de douleur. La journée se passe sans souffrances.

8 février : trois comprimés le soir avec même résultat.

9 février : deux comprimés vers 21 h. Résultats très satisfaisants.

10 février : un comprimé suffit pour amener une nuit calme.

11 février : suppression de tout hypnotique.

22 février : l'opéré sort de la Maison de santé parfaitement rétabli.

L'allylpenta et l'allylpenta-pyramidon ont été souvent administrés avant ou après l'opération à titre sédatif et analgésique. Nous ne pouvons rapporter toutes les observations que nous possédons à ce sujet (1). Nous nous bornons à signaler qu'on a utilisé ces médicaments avant l'intervention : on a pû réduire ou supprimer ainsi les deux cas à la fois.

Quand il s'agit de préparation chirurgicale on donne un comprimé la veille et un autre quelques heures avant l'intervention : on a pu réduire ou supprimer ainsi la phase d'excitation du début de l'anesthésie et diminuer la dose d'anesthésique; après l'intervention, l'allylpenta ou l'allylpenta-pyramidon a produit les mêmes effets que la morphine et a permis souvent d'en éviter l'emploi dans les jours qui suivirent l'opération.

Insomnies (Observations 31 à 46)

Nous avons déjà indiqué combien il était difficile d'établir un classement des insomnies d'après leur cause. Nous allons mentionner quelques observations d'insomnies douloureuses, d'insomnies chez les tuberculeux et d'insomnies relevant de causes diverses.

(1) Nous tenons à remercier les Médecins qui ont communiqué leurs observations sur ce point : Mme le Docteur FLEXER, chirurgien-dentiste, qui utilise régulièrement l'allylpenta-pyramidon avant les opérations dentaires; M. le Docteur Gérard Maurel, stomatologiste des Hôpitaux, qui l'emploie couramment; M. le Docteur de Beaufond qui s'en est servi dans vingt cas de chirurgie urinaire.

a) *Insomnies douloureuses.*

OBSERVATION 31. — Communiquée par M. le D^r ANTOINE.

Mme Tr..., 43 ans.

Epiploïte post-opératoire (opérée d'appendicite puis hystérectomie) avec douleur dans la fosse iliaque droite. Alternative de diarrhée et de constipation.

Plexus solaire douloureux. Insomnie.

Prend un comprimé d'allylpenta-pyramidon — 0,15 — avant chaque repas, en même temps qu'on établit un traitement par la lumière rouge et par le bismuth, le kaolin et la magnésie associés.

Rapidement, l'amélioration apparaît: plus de douleurs, le plexus solaire est indolore, les selles normales. L'insomnie a disparu.

OBSERVATION 32. — (Résumée, communiquée par M. le Docteur MAURANGE.

Mme T..., 58 ans.

Très nerveuse, ulcus duodéal ancien, avec crises douloureuses et vomissements, insomnies fréquentes.

A essayé de nombreux hypnotiques, elles les tolère mal, seul le Somnifène en lavement est bien supporté (à la dose de LX gouttes).

Elle a employé l'allylpenta (0,10) pendant plusieurs soirs de suite sans aucune réaction gastrique, malgré la crainte qu'elle manifestait et avec le même résultat que le Somnifène.

b) *Insomnies chez des tuberculeux.*

Les observations publiées dans ce chapitre ont été recueillies en majeure partie dans le service de M. le Professeur LAIGNEL-LAVASTINE et grâce à M. le D^r ROSENTHAL que nous tenons à remercier de son accueil.

OBSERVATION 33. — (Observation inédite et résumée).

Mme N..., hôpital Notre-Dame de Bon Secours, salle Marchand n° 18.

Tuberculose ulcéro-caséuse gauche. Pneumothorax depuis 6 mois. Dyspnée intense et troubles de décompensation cardiaque entraînant une insomnie totale.

A la première dose d'allylpenta (0,10) la malade repose d'un

sommeil calme. L'administration prolongée de ce médicament n'a occasionné aucun trouble, en particulier le myocarde n'a subi aucune atteinte.

OBSERVATION 34. — (Résumée).

Mme N..., hôpital Notre-Dame de Bon Secours, salle Foville n° 1.

Tuberculose ulcéro-caséuse bilatérale excavée à sa période terminale. Malade très dyspnéique et toussant beaucoup, d'où une insomnie notable. On commence par lui donner 0,10 d'allylpenta. Dès le premier jour elle dort jusqu'à une heure du matin.

Les cinq jours suivants, même résultat favorable. Puis la dyspnée s'accroissant, cette tuberculeuse est mise à la morphine, successivement un centigramme, puis deux, puis trois. Elle meurt le jour suivant.

OBSERVATION 35. — (Résumée).

Mme N..., hôpital Notre-Dame-de-Bon-Secours, salle Foville n° 24.

Tuberculose ulcéro-caséuse bilatérale avec fièvre hectique. La malade tousse beaucoup et ne dort pas la nuit. Le Gardénal employé à la dose de 5 centigrammes a agi pendant 6 jours. La malade dormait de 23 heures à 3 heures du matin. Au bout de ce temps le Gardénal devient inopérant. On lui substitue l'allylpenta à la dose de 0,10. Le sommeil réapparaît comme avec le Gardénal. L'administration est continuée pendant six jours, on donne alors 0,10 de Sonéryl à titre de comparaison. Le résultat est semblable à celui de l'allylpenta.

OBSERVATION 36. — (Inédite).

Mme N..., hôpital Notre-Dame de Bon Secours, salle Marchand n° 19.

Tuberculose ulcéro-caséuse bilatérale à la période terminale. Cette malade présentait une dyspnée intense et une toux fréquente qui entraînaient une insomnie à peu près complète, on la met au traitement par l'allylpenta.

Elle a pris quotidiennement 0,10 de ce médicament, puis 0,20 pendant les derniers jours de sa maladie. Ces doses lui procuraient sommeil et repos. C'est une tuberculeuse qui est morte sans morphine.

OBSERVATION 37. — (Service de M. le Professeur LAIGNEL-LAVASTINE).

M. M..., 44 ans, employé à la Ville de Paris, salle Rendu n° 5.

Entre le 12 janvier 1934 pour tuberculose pulmonaire. Insomnie par suite de sueurs nocturnes et de toux. Le malade n'a pris que du Somnifène pendant deux jours.

16 février : un comprimé d'allylpenta-pyramidon à 20 heures (0,15); a bien dormi de 21 heures à 23 heures. Puis est resté assoupi jusqu'à 1 heure.

17 février un comprimé à 20 heures; a bien dormi et ne s'est pas aperçu du changement de personnel à 23 heures. Il se déclare satisfait le matin, mais se plaint d'avoir soif.

18 février un comprimé à 20 heures. La dyspnée plus intense depuis midi, l'empêche de dormir, bien qu'il éprouve la sensation de sommeil. Il dort de 21 heures à 23 heures.

19 février Se plaint d'avoir eu soif la nuit, il dit qu'il a uriné plus, mais refuse de mesurer ses urines; on augmente la dose à 2 comprimés. Un comprimé à 20 heures, il dort jusqu'à 23 heures. Il veut prendre un autre comprimé à minuit, mais le perd. Il dort de 4 à 5 heures seulement.

20 février : un comprimé à 21 heures, aucun effet. Un second comprimé à minuit. Il dort jusqu'à 5 heures et dit qu'il est réveillé par une sensation de soif intense; il boit 3 bols de tilleul et urine abondamment dans la matinée.

21 février : 1 comprimé à 20 heures. 1 comprimé à 23 heures. A toussé beaucoup et transpiré. Il n'a dormi que deux heures. Le matin il déclare qu'il refusera de prendre ses comprimés, qu'il a soif, et ne veut pas se « ruiner à acheter de la bière ». On supprime donc l'allylpenta-pyramidon.

Du 22 au 28 février : poussée évolutive avec toux considérable, fièvre hectique, sueurs profuses, insomnie complète, le malade n'a accepté aucun hypnotique.

Voici un tuberculeux insomnique qui a bénéficié de l'allylpenta-pyramidon à doses moyennes. Nous notons la sensation de soif, et l'augmentation de la diurèse.

OBSERVATION 38. — (Service de M. le Professeur LAIGNEL-LAVASTINE).

M. S..., 58 ans, cultivateur, mal de Pott et tuberculose pulmonaire.

Rapidement les douleurs apparaissent. On donne successivement du Pantopon, 3 cgrs d'extrait thébaïque, puis 1/2 ampoule de 1 cgr de morphine chaque jour. En même temps on associe quelques calmants : Aspirine 1 gr., puis Dionine 3 cgrs, puis Gardénal 0,10, puis, de nouveau, Dionine 3 cgrs. Le malade continue à souffrir et dort mal.

17 février : on supprime tout traitement sauf 1/2 cgr de

morphine chaque soir. On donne au malade un comprimé d'allylpenta-pyramidon à 20 heures. Il dort bien de 20 heures à 23 heures. Puis il sommeille jusqu'au matin.

18 février : un comprimé à 20 h. 30. A bien dormi de 21 heures à 23 heures, puis s'est rendormi jusqu'à 3 heures.

19 février : un comprimé à 20 h. 30. A dormi et s'est réveillé plusieurs fois au cours de la nuit. Mais dans l'ensemble il a reposé. Au réveil pas de céphalée, trouve qu'il a la bouche un peu sèche.

20 février : un comprimé à 21 heures. A dormi de 23 heures à 3 heures. Déclare qu'il a encore la bouche sèche, mais n'a pas bu ni uriné plus que d'habitude.

21 février : un comprimé à 20 heures. A bien dormi jusqu'à minuit puis a sommeillé. Au matin le malade demande spontanément si l'on ne pourrait supprimer la morphine en augmentant la dose d'allylpenta-pyramidon. Nous lui expliquons l'avantage de la morphine à laquelle il est habitué, nous déclarant prêt à y substituer notre médication s'il le désire, il va y réfléchir.

Le soir, il refuse sa morphine et prend un comprimé à 21 heures. Il vomit une fois et dort mal.

22 février nous voulons augmenter la dose d'allylpenta-pyramidon. Mais le malade craint de vomir plus et veut continuer comme précédemment. Donc un seul comprimé est donné à 21 heures. Il a vomi dans la nuit et a très mal dormi.

23 février : le malade demande à être remis à la morphine.

Voici un tuberculeux pulmonaire, atteint de mal de Pott, et qui présente des douleurs importantes. La morphine qu'on lui donnait, combinée à d'autres sédatifs et hypnotiques a dû être maintenue comme fond de la thérapeutique. L'allylpenta-pyramidon a pu, chez ce malade, produire des effets analogues à ceux d'autres hypnotiques plus toxiques, sans troubles d'intolérance. Nous attribuons les vomissements qu'il a présenté à la cessation de la morphine.

OBSERVATION 39. — Résumée. (Service de M. le Professeur LAIGNEL-LAVASTINE).

M. B..., mouleur, salle Rendu n° 19.

Hospitalisé depuis le 10 août 1933, pour tuberculose pulmonaire.

A noter dans les antécédents, que ce malade est un ancien syphilitique, diabétique (actuellement diabète bien compensé) et éthylique.

Il dort mal à cause de sa toux, de sa pollakiurie.

16 février : on donne un comprimé d'allylpenta-pyramidon (0,15) à 22 heures; il dort en tout sept heures et demie. Il se plaint d'être un peu obnubilé au réveil.

Du 16 au 27 février : le malade a pris régulièrement chaque soir, un demi-comprimé d'allylpenta-pyramidon. Il dort beaucoup mieux et éprouve le matin une sensation de délassement qu'il ne connaissait plus depuis longtemps. La tolérance est parfaite, pas de céphalée. On a pu suivre quotidiennement l'élimination urinaire, le sucre n'est jamais réapparu dans les urines, on n'y a jamais constaté d'albumine, la diurèse n'a pas varié.

27 février : il éprouve des douleurs abdominales avec diarrhée. Il a eu autrefois une dysenterie et souffre souvent de crises semblables. Il prend un demi-comprimé d'allylpenta-pyramidon dans la journée et les douleurs ont été bien calmées. De même il prend un demi-comprimé le soir avec de l'élixir parégorique qu'il emploie en pareil cas. Il a bien dormi.

1^{er} mars : les douleurs ont disparu. Le malade revient à la dose de un demi-comprimé le soir, la nuit a été bonne.

2 mars : le malade sort de l'hôpital sur sa demande.

OBSERVATION 40. — Résumée. (Service de M. le Professeur LAIGNEL-LAVASTINE).

M. S..., 35 ans, cuisinier, salle Rendu n° 2.

Hospitalisé depuis le 27 février 1934, pour tuberculose pulmonaire unilatérale (traité par phrénicectomie).

Se plaint d'insomnie, n'a jamais pris d'hypnotiques.

1^{er} mars : on donne un comprimé (0,15) d'allylpenta-pyramidon. Il dort de 22 heures jusqu'au matin.

2-3 mars : même traitement, résultat favorable. Déclare cependant qu'il urine moins, mais il présente à ce moment une fièvre à grandes oscillations avec sueurs nocturnes abondantes.

4-5 mars : même traitement et même effet.

Le malade sort de l'hôpital le 5 mars pour aller à la campagne. A ce moment, on prend le ROC et le reflexe solaire pour comparer aux résultats d'examen pratiqués le 27 février.

Le 27 février : ROC fortement positif (le pouls tombe de 88 à 48). Réflexe solaire faiblement positif avec retour rapide à la normale.

5 mars : ROC normal (le pouls ne varie que de 70 à 74).

Réflexe solaire : le pouls passe de 72 à 84.

OBSERVATION 41. — (Service de M. le Professeur LAIGNEL-LAVASTINE).

M. C..., salle Rendu n° 2.

Hospitalisé depuis septembre 1933, pour tuberculose pulmonaire et rénale bilatérale.

Le malade souffre continuellement de la région lombaire, grosse cystite. Il ne veut pas prendre d'hypnotique, car il prétend que le Gardénal lui a donné des troubles digestifs. Il ne dort que 2 à 3 heures par nuit.

16 février : un comprimé d'allylpenta-pyramidon à 20 heures (soit 0,15). Les douleurs ont été bien calmées dès 21 heures, il n'a dormi que de 3 à 5 heures, comme d'habitude. Pas de troubles digestifs ni de céphalée au réveil (à mentionner quelques nausées le malade déclarant n'y attacher aucune importance car elles sont « habituelles », quand il avale du liquide après dîner.)

17 février : un comprimé à 17 h. 30, avant dîner, s'endort de 21 heures à 3 heures. Le matin il est satisfait, il souffre moins, il a moins de cystite. En effet, au lieu d'uriner la nuit toutes les 10 minutes, il n'a uriné que tous les 3/4 d'heure. Pas de troubles digestifs, ni de céphalée.

18 février : un comprimé à 20 h 30. Même effet que la veille, la cystite est bien calmée. La quantité d'urine n'a pas varié.

19 février : le malade est expulsé du service pour des raisons d'ordre administratif.

Cette observation montre que l'allylpenta-pyramidon, à la dose de un comprimé, a calmé les douleurs et permis le sommeil chez ce tuberculeux; il n'y a pas eu diminution de volume des urines dans ce cas de tuberculose rénale bilatérale et la cystite a été calmée. Le médicament a donc été bien supporté par le rein.

c) *Insomnies de causes diverses.*

OBSERVATION 42. — (Communiquée par M. le Dr BRÉNON).

M. Ch..., 48 ans, mineur.

Souffre d'une insomnie très marquée, depuis un mois et se plaint de céphalée; on lui conseille l'allylpenta.

Il doit prendre trois jours de suite un comprimé au coucher. Dès le premier jour il dort à peu près normalement.

Il continue cependant la médication les deux jours suivants et prend même quatre demi-comprimés les quatre jours qui suivent.

Depuis lors, il dort très bien; fatigue et céphalée ont disparu.

OBSERVATION 43. — (Communiquée par M. le D^r MAURANGE).

Mme N..., femme de chambre.

Hypertendue ayant subi récemment une hystérectomie abdominale totale. Elle se plaint d'une insomnie rebelle et a essayé en vain plusieurs hypnotiques; seules les doses élevées réussissent mais elles entraînent des malaises pendant une partie de la journée.

Elle essaye de prendre 2 comprimés d'allylpenta et dort toute la nuit. Cette dose a été par la suite réduite à un comprimé. Le sommeil reste satisfaisant, au réveil pas de lourdeur de tête ni de nausées.

OBSERVATION 44. — (Communiquée par M. le D^r MAURANGE).

Mrs G..., américaine, 44 ans.

Malade très nerveuse, ayant subi plusieurs opérations, dont une résection du tiers de l'estomac pour ulcère.

Se plaint d'insomnie et a essayé de nombreux hypnotiques, qu'elle ne tolère pas et qui la font vomir.

Elle consent à essayer l'allylpenta. Une première dose de 0,10 provoque un sommeil profond. Au réveil la malade éprouve une sensation de repos complet; la tolérance gastrique est parfaite.

Le traitement est poursuivi à la satisfaction de la malade, au point que, repartant pour l'Amérique, elle emporte deux cents comprimés d'allylpenta.

OBSERVATION 45. — (Communiquée par M. le D^r BRÉHON).

Mlle S..., 30 ans.

Hérédo-syphilitique, a de violents maux de tête la nuit avec période d'insomnie.

On décide de donner de l'allylpenta en période d'insomnie. *Le premier soir* un comprimé (0,10) donné à 20 h. 30 procure une bonne nuit avec sept heures de sommeil. *Le lendemain et le surlendemain*, même traitement et même résultat. *Le quatrième jour* on suspend le médicament, pas de sommeil. *Le cinquième soir* on ne donne qu'un demi-comprimé d'allylpenta : le sommeil est analogue à celui des jours précédents. *Le sixième soir* pas de médicament, insomnie presque complète. *Le septième jour* un demi-comprimé d'allylpenta : le sommeil est normal. On

continue à donner ainsi un demi-comprimé d'allylpenta un jour sur deux. Le sommeil est obtenu quand le médicament est pris, et il y a nuit blanche quand il est supprimé.

A côté de ces cas observés méthodiquement, quelques autres nous ont été signalés, où l'allylpenta et l'allylpenta-pyramidon ont permis d'obtenir le sommeil: un cas de tuberculose miliaire (Docteur Bréhon) un cas d'insomnie avec céphalée, le cas d'une toxicomane éthylique (Docteur Maurange), celui d'une hypertendue (Docteur Maurange) et d'une opiomane (Docteur Maurange).

Syndromes psychiques (Observations 46 à 59)

Ces observations nous ont été communiquées pour partie par M. le Docteur Logre, que nous prions d'accepter nos remerciements. Les autres ont été recueillies avec la collaboration de MM. les Docteurs d'Heucqueville et Guilly qui nous ont aidé de leurs conseils.

OBSERVATION 46. — (Communiquée par M. le D^r LOGRE).

Mlle R..., 30 ans, actrice.

« Trac » au moment d'entrer en scène : battements de cœur, contraction de la gorge, dysphonie, grande excitabilité réflexe diffuse. Période récente de grande fatigue à la suite d'une grippe avec congestion pulmonaire.

Un comprimé d'allylpenta-pyramidon (0,15) est pris trois quarts d'heure avant d'entrer en scène. Calme remarquable, quelques battements de cœur, voix assurée. Mémoire bonne, pas de somnolence. Les jours suivants un demi-comprimé suffit. Pratiquement suppression de tous les troubles.

En fin de semaine, cessation du médicament. « Trac » encore un peu ressenti, mais sans inhibition notable, comme la malade l'a toujours éprouvé au cours de sa carrière artistique.

OBSERVATION 47. — (Communiquée par M. le D^r LOGRE).

Mme D..., 45 ans.

Epoque ménopausique. Réveils au milieu de la nuit, vers une heure du matin, avec angoisse précordiale intense, palpitations, tachycardie (110 à 120). Sympathicotonie.

Un comprimé d'allylpenta-pyramidon (0,15) pris au moment du coucher, supprime les réveils angoissants. Une seule fois ébauche d'angoisse qui cède très vite à l'inhalation d'un peu d'éther.

Guérison complète au bout d'un mois, alors que l'allylpenta-pyramidon n'était plus administré que tous les deux jours dans la dernière semaine.

OBSERVATION 48. — (Communiquée par M. le Dr LOGRE).

Mme C..., 65 ans.

Crises d'angoisses matinales avec pleurs, sensation de constriction de la gorge et de l'estomac, sueurs, tremblement.

Fond dépressif durant depuis trois mois; tristesse surtout matinale, après-midi bons, sommeil normal. Pas de signes d'organicité; antécédents de dépression psychique intermittente (une crise de six mois à 40 ans, une autre de huit mois à 49 ans).

Un comprimé d'allylpenta-pyramidon (0,15) pris au réveil dans une infusion chaude, aboutit à une atténuation très notable de l'angoisse matinale.

Après trois semaines de ce traitement, cessation du médicament, disparition progressive d'un très léger résidu d'angoisse.

OBSERVATION 49. — (Communiquée par M. le Dr LOGRE).

M. L..., 51 ans.

Céphalée gravative siégeant surtout vers la nuque, plus marquée le matin au réveil et le soir, dans une période de brève insomnie, avant le sommeil. La durée du sommeil est suffisante, au total (7 heures). Tendance hypertensive (17-10 au Vaquez); urée dans le sang 0,35; constante d'Ambard normale.

Un comprimé d'allylpenta-pyramidon (0,15) pris une demi-heure avant le coucher diminue puis supprime l'insomnie initiale avec céphalée, cessation de la céphalée au réveil.

Après cinq jours de ce traitement, l'allylpenta-pyramidon n'est plus administré. La guérison persiste. En même temps un état de fatigue générale s'est grandement amélioré. Régime surtout lacto-végétarien depuis deux mois, c'est-à-dire, depuis l'apparition de la fatigue, de la céphalée et de l'insomnie partielle.

L'amélioration et on peut même dire la guérison, paraît avoir coïncidé nettement avec l'emploi de l'allylpenta-pyramidon.

OBSERVATION 50. — (Communiquée par M. le D^r LOGRE).

M. F..., 25 ans.

Insomnie au cours d'une période dépressive durant depuis 5 mois. La plupart des médicaments ont échoué, sauf le Luminal à la dose de 0,10. Mais il reste de la torpeur au réveil, avec somnolence diurne. Deux comprimés d'allylpenta-pyramidon (0,30) au moment du coucher déterminent un sommeil calme, réveil lucide, impression de repos réparateur.

Le traitement se poursuit pendant dix jours; au bout de ce temps on réduit la dose à un comprimé. Puis le sommeil naturel se rétablit et persiste.

OBSERVATION 51. — (Personnelle).

M. G..., étudiant, 23 ans.

Petite crise dépressive à type mélancolique.

Une première crise de dépression qui s'améliore par un séjour au bord de la mer. Puis entérite aiguë grave avec grosse atteinte de l'état général; à la convalescence, nouvelle crise de dépression qui se prolonge actuellement.

Au premier examen (17-2-34) céphalée, insomnie, tristesse, scrupules, larmes en un mot, douleur morale nette.

L'examen physique n'a révélé aucune lésion viscérale, en particulier rien à signaler du côté de l'intestin (le malade a des antécédents d'entérocolite). On donne un comprimé d'allylpenta-pyramidon (0,15) au coucher. Le malade dort un peu, mais le sommeil est agité, et la dépression persiste pendant la journée.

18 février : Le matin, reprise de quelques douleurs dans la fosse iliaque gauche, avec diarrhée. On administre deux cachets de charbon-benzo-naphtol et deux pilules d'extrait d'opium à deux centigrammes. Au coucher un comprimé d'allylpenta-pyramidon.

19 février : La nuit a été bonne. Le malade a dormi jusqu'à 7 heures. Les douleurs abdominales ont disparu, la journée est calme. 1 comprimé d'allylpenta-pyramidon au coucher.

20 février : Le malade a dormi de 22 heures à 7 heures, sans arrêt. Au réveil il se déclare dispos, pas de céphalée, pas de troubles digestifs; le moral étant satisfaisant, il déclare sa crise passée et s'étonne qu'elle se soit terminée si vite. Il désire même cesser les médicaments et ne prend aucun remède le soir.

21 février : Le sommeil a été plus agité, réveil à 5 heures, il demande en conséquence qu'on poursuive l'administration d'allylpenta-pyramidon; un comprimé à 20 heures.

22 février : A bien dormi jusqu'à 7 heures. Un comprimé le soir vers 20 heures.

23 février : A bien dormi. Reste calme dans la journée, se remet au travail et s'intéresse de nouveau à ses études.

23, 24, 25 février : Même traitement, l'amélioration persiste.

26 février : N'a plus de médicament et ne prend rien le soir.

27 février : Le sommeil a été agité et le malade s'est réveillé à 5 heures. Il demande une nouvelle provision d'allylpenta-pyramidon, pour en prendre chaque soir.

28 février, 1^{er} mars, 2 et 3 mars : Un demi-comprimé à 20 heures, permet un sommeil calme de 22 heures à 7 heures.

La médication est ensuite supprimée, le calme et le sommeil étant rétablis.

OBSERVATION 52. — (Communiquée par M. le D^r MAURANGE).

Mlle P..., 27 ans.

Psychasthénie avec céphalée, rachialgie. Hypochondriaque; se croit tuberculeuse. Se plaint de sueurs nocturnes et d'insomnie.

Elle a pris une grande quantité de bromure, de valériane et de chloral.

Le Gardénal a agi sur l'anxiété, mais il reste sans effet sur l'insomnie.

L'allylpenta administré à la dose de un comprimé donne plusieurs heures de sommeil. Mais la malade continue à prendre 0,05 de Gardénal. Quelque temps après la malade abandonne le Gardénal et le remplace par un second comprimé d'allylpenta. Bientôt, d'ailleurs, elle revient à la dose de un comprimé d'allylpenta seul, car une dose plus forte lui cause de la somnolence pendant le jour.

La médication est bien supportée et la malade a demandé une provision de comprimés.

OBSERVATION 53. — (Communiquée par M. le D^r ANTOINE).

Mme M..., 38 ans.

Psychasthénie avec angoisse et malaises divers, la malade se plaignant successivement de l'estomac, du foie, des reins, etc. Insomnie fréquente, courbature lombaire, douleur occipitale.

On prescrit un comprimé d'allylpenta-pyramidon (0,15) avant le dîner et un second vers 23 heures.

L'effet de la médication se produit très rapidement : détente générale, réapparition du sommeil, disparition des malaises.

OBSERVATION 54. — (Service de M. le P^r LAIGNEL-LAVASTINE).

Mme Til..., 40 ans, femme de ménage, salle Quentin n° 3.
Entrée le 26 janvier 1934. Mélancolie anxieuse.

En 1924, idées hypocondriaques.

26 janvier 1934 : Peur de mourir et tentative de fuite.

Peu intelligente, superstitieuse, s'agite et pleure.

L'examen clinique complet n'a rien révélé d'anormal.

Bordet-Wassermann et Hecht négatifs.

Même état jusqu'au 16 février. 4 grammes de bromure ont été administrés sans résultat.

Les 14 et 15 février : XXX gouttes de laudanum. La malade reste agitée; elle dort très peu et reste debout une grande partie de la nuit.

16 février : Un comprimé d'allylpenta-pyramidon (0,15) à 20 heures.

A dormi jusqu'à 23 heures; puis n'a pas dormi, mais elle est restée calme.

17 février : Le matin, elle est irritable, dit qu'on l'électrise, qu'elle va mourir.

Un comprimé à 20 heures; a dormi jusqu'à 23 heures. Puis est restée calme et a reposé un peu.

18 février : Un comprimé et demi à 20 heures. A dormi une grande partie de la nuit, puis est restée calme. Le matin, elle se montre aimable et ne veut plus fuir.

19 février : Un comprimé et demi à 21 heures. Calme, a dormi.

20 février : 21 heures : Un comprimé et demi. A dormi jusqu'à 23 heures, puis est restée calme mais n'a pas beaucoup dormi. Le matin, elle paraît reposée, se montre calme et parle volontiers; elle demande à sortir.

21 février : On supprime l'allylpenta-pyramidon qu'on remplace par XXX gouttes de laudanum. La malade dort à partir de 23 heures.

Même médication les quatre jours suivants. Les nuits sont assez calmes. Cependant la malade dort moins. Son anxiété ne diminue pas dans la journée : elle s'agite et pleure.

Le 26 février : La malade sort de l'hôpital pour aller dans sa famille.

Cette crise de mélancolie anxieuse, qui durait depuis trois semaines et n'avait pas été améliorée par le bromure ni le laudanum, a cédé rapidement après administration d'une dose moyenne d'allylpenta-pyramidon. La cessation de cette médication a fait réapparaître quelques signes d'anxiété.

OBSERVATION 55. — (Résumée. Service de M. le P^r LAIGNEL-LAVASTINE).

Mme Ph..., 59 ans, manutentionnaire. Salle Quentin n° 4. Débilité mentale à forme anxieuse. Souffre d'insomnie, pleure la nuit, réclame sa fille.

Rien à noter à l'examen le jour de son entrée (2 mars).

R.O.C. normal (84 à 80).

Réflexe solaire : pas de modification du pouls.

Le soir même de l'entrée, on donne deux comprimés d'allylpenta-pyramidon.

La malade dort d'un sommeil calme à partir de 23 heures. Des résultats analogues sont observés les quatre jours suivants, au point qu'on décide de cesser la médication.

Le 7 mars, la malade est calme, son anxiété a presque disparu.

Le R.O.C. normal (72 à 70).

Le réflexe solaire de 72 à 78.

OBSERVATION 56. — (Service de M. le P^r LAIGNEL-LAVASTINE).

Mme W..., 42 ans, couturière. Salle Quentin n° 1.

Syndrome de Korsakoff avec insomnie.

Antécédents éthyliques certains; caféisme.

Entrée le 22 février, elle a parlé une partie de la nuit, s'est agitée, a crié.

Le 23 février : On lui fait prendre, vers 20 heures, deux comprimés d'allylpenta-pyramidon. Elle dort jusqu'à 23 heures, puis s'agite un peu.

Le 22 février : Deux comprimés d'allylpenta-pyramidon vers 20 heures. N'a pas dormi. Mais il faut noter que la malade a été à la selle plusieurs fois (on avait donné du calomel comme médicament hépatique), et qu'un malade voisin, atteint de delirium tremens, a crié une partie de la nuit.

Le 25 février : Deux comprimés à 21 heures. Est restée calme à partir de 23 heures. Puis a dormi le matin.

26 février : A été plutôt agitée; elle a eu de la diarrhée la nuit. Même constatation le lendemain.

Le 28 février, on supprime l'allylpenta-pyramidon. On donne du bromure. Il a fallu donner une dose de 4 grammes de bromure, puis 2 grammes, pour obtenir des résultats analogues à ceux que donnait la médication antérieure.

OBSERVATION 57. — (Service de M. le P^r LAIGNEL-LAVASTINE).

Mme Br..., couturière, 43 ans. Pavillon Quentin n° 2.

Entrée le 3 février, envoyée d'un service voisin parce qu'elle s'agite et veut fuir.

Antécédents chargés.

1929 : tentative de suicide par hypnotiques.

Octobre 1933 : Tentative de suicide par le gaz d'éclairage.

Crises comitiales en décembre 1933.

A l'entrée (3 février 1934) : Malade agitée, tenant des propos incohérents. Elle frappe par sa recherche dans le vocabulaire, les gestes, les attitudes.

A l'examen physique, on ne note rien d'anormal.

Du 3 au 16 février, on lui donne 4 grammes de bromure par jour. La malade reste très agitée; elle est menaçante, elle veut fuir. Elle s'agite beaucoup le jour et la nuit, ce qui entraîne une insomnie très importante.

Le 16 février : 1 comprimé d'allylpenta-pyramidon (0,15), vers 20 heures. Elle s'endort vers 23 heures jusqu'au matin.

Le 17 février : 1 comprimé à 20 heures. A dormi jusqu'à 23 heures; puis s'est réveillée, s'est agitée et est restée debout une partie de la nuit.

18 février : On augmente la dose d'allylpenta-pyramidon : un comprimé et demi à 20 heures. A dormi, puis est restée debout une partie de la nuit.

19 février : On donne deux comprimés à 20 heures. Elle reste debout jusqu'à 23 heures. Puis a dormi et, au matin, est restée éveillée dans son lit. A la visite, elle présente un aspect à peu près normal, ne parle plus de fuir.

20 février : 2 comprimés à 20 heures. La malade a dormi vers 21 heures et toute la nuit.

21 février : Dans la journée, la malade sort et elle est envoyée à Sainte-Anne pour raison administrative.

Cette courte expérience nous a permis de constater l'action favorable d'une dose de deux comprimés d'allylpenta-pyramidon. Cette malade, très agitée, qu'une dose de 4 grammes de bromure n'arrivait pas à calmer, présentait, au bout de 5 jours de traitement, un aspect à peu près normal et passait des nuits calmes.

OBSERVATION 58. — (Service de M. le P^r LAIGNEL-LAVASTINE).

M. Lao..., 59 ans, employé de Chemin de fer. Quentin n° 4.

Entré le 6 février 1934.

Stupeur confusionnelle.

Du 6 ou 16, n'a pris qu'une fois 4 grammes de bromure; deux autres fois en a bu « un peu ».

La stupeur se maintient; avec tendance à la conservation des attitudes. Mutisme. N'exécute pas les ordres. Désorientation.

Le 16 février : La stupeur paraît peut-être moins intense. Réflexes vifs, pupilles réagissent bien. Hecht et Kahn négatifs.

En présence de ce malade, on décide d'employer un sédatif pour extérioriser le processus psychique en cause. On donne donc, à 20 heures., 1 comprimé d'allylpenta-pyramidon (0,15). Le malade a dormi à partir de 23 heures.

Le 17 février : 1 comprimé à 20 heures. A dormi à partir de 23 heures. L'état de stupeur paraît plus intense le matin.

18 février : 1 comprimé à 21 heures. Le malade a dormi jusqu'à 23 heures. Puis il s'est réveillé mais est resté calme et s'est rendormi jusqu'au matin. Il paraît alors plus abattu, plongé dans la stupeur la plus complète. Le médicament n'a donc pas produit l'effet désiré. On décide d'en arrêter l'administration.

Cependant, cette observation est intéressante car elle a montré l'effet sédatif. Du reste, l'évolution, après suppression de toute médication, le prouve.

19 février : A dormi comme auparavant.

20 février : Dès le matin, le malade est plus présent. Il essaye de se lever. Dans la journée, il refuse de prendre un comprimé de calomel.

21 février : Nuit calme. Le matin, il s'agite. De même dans la journée : on doit lui donner 4 gr. de bromure.

Les jours suivants, l'agitation augmente; on doit donner 5 gr. de bromure, puis 1 cgr. de morphine.

Le 23 février : Pneumonie du sommet.

Décès le 24.

OBSERVATION 59. — (Service de M. le Professeur LAIGNEL-LAVASTINE).

Mlle M..., 24 ans. Femme de chambre.

Quentin N° 5. Entrée le 9 février 1934.

Manie.

Une première crise d'excitation en 1933. Cette crise dure trois semaines, puis fait place à un état de stupeur qui régresse peu à peu.

Crise dépressive quelques mois plus tard. Durée, huit jours.

Examen à l'entrée : Excitation maniaque typique, aucun signe somatique à l'examen physique.

R. O. C. normal.

Réflexe solaire : le pouls passe de 72 à 88.

Prend 6 gr. de bromure par jour, auxquels on a dû ajouter une injection quotidienne de un milligramme de bromhydrate de scopolamine pour obtenir des nuits calmes.

Le 16 février : On supprime toute médication antérieure et on donne 2 comprimés d'allylpenta-pyramidon à 20 heures. A été calme et a dormi presque continuellement à partir de 23 heures : une injection de scopolamine prévue en cas d'agitation n'a pas été faite.

Le 17 février : Deux comprimés à 20 heures. A très bien dormi jusqu'à 23 heures. Puis a dormi et est restée calme.

18 février : Deux comprimés à 20 heures. A dormi jusqu'à 23 heures. Puis est restée calme et s'est endormie de nouveau jusqu'au matin.

19 février : Le matin mimique moins intense, malade plus calme. Deux comprimés à 20 heures. A dormi toute la nuit à partir de 21 heures.

20 février : Au matin, malade calme; mimique à peu près normale. Deux comprimés à 20 heures. A bien dormi à partir de 21 h. 30.

21 février : On donne pendant la journée 5 grammes de bromure et, à 20 heures, 1 comprimé d'allylpenta-pyramidon. La malade n'a pas été agitée mais n'a pas bien dormi.

22 février : Un comprimé seulement à 20 heures. Sommeil calme.

23 février : On supprime l'allylpenta-pyramidon et on donne, le soir, un milligramme de scopolamine et 5 grammes de bromure. Malade calmée, a dormi.

24 février : 5 grammes de bromure à 20 heures. La malade est restée calme, mais a très peu dormi. (A noter qu'un malade voisin a été agité toute la nuit et a beaucoup crié).

25 février : On n'a donné que la scopolamine. La malade a assez bien dormi, mais son sommeil a été agité. On décide donc de reprendre l'allylpenta-pyramidon seul.

26 février : Deux comprimés le soir à 20 heures. A dormi à partir de 21 h. 30.

27 février : 1 comprimé le matin. Deux comprimés vers 20 heures. A dormi toute la nuit à partir de 22 heures.

28 février : 2 comprimés le matin. A passé une journée très calme. Deux comprimés, le soir, à 20 heures. A bien dormi à partir de 22 heures.

1^{er} mars : 1 comprimé le matin. La malade était calme; parle de sortir; mimique normale.

R.O.C. normal.

Réflexe solaire : pas de modification de la fréquence du poulx.

Deux comprimés le soir : a bien dormi.

2 mars : 1 comprimé le matin. A la visite, la malade est calme et demande à sortir. La famille désire la placer à Sainte-Anne. On cesse donc la médication.

Cette observation appelle quelques remarques intéressantes. Elle montre d'abord que l'allylpenta-pyramidon a permis de maintenir les effets d'une médication calmante très énergique donné auparavant, et sans qu'il soit besoin, pour cela, de recourir à de très fortes doses. On a pu diminuer cette dose par la suite. Puis la reprise du traitement antérieur a coïncidé avec une reprise de l'agitation. L'allylpenta-pyramidon, donné de nouveau, à dose plus forte, a été très bien toléré. Enfin, on a constaté que le réflexe solaire et que le réflexe oculo-cardiaque ont été inversés.

L'exposé de ces observations nous permet de tirer certaines conclusions au sujet de la valeur des trois dérivés cyclopenténylbarbituriques employés.

Nous constatons d'abord que leur administration n'a donné lieu à aucun trouble d'intolérance, à aucun phénomène toxique. On n'a pas observé de céphalée, ni d'obnubilation au réveil, ni de nausées. On a pu les employer sans dommage chez des cardiaques à la période

de décompensation (observations 9 et 33), chez des hépatiques (observations 30 et 56). C'est principalement sur le rein que notre attention s'est portée, car on reproche souvent aux barbituriques leur action défavorable sur le filtre rénal. Or, nous avons pu utiliser, sans aucun trouble, l'allylpenta-pyramidon dans un cas de tuberculose rénale bilatérale (observation 41) et chez un diabétique (observation 39). Certains de nos malades ont même présenté une légère augmentation de la diurèse : il faut rappeler, à ce sujet, l'opinion de Zunz, pour qui tous les barbituriques sont diurétiques. Enfin « connaissant le parallélisme de la sensibilité au réflexe oculo-cardiaque et de la sensibilité aux toxiques » (Laignel-Lavastine), il nous a semblé intéressant de rechercher quelles indications pourrait donner l'étude des réflexes végétatifs. Nos observations sont trop peu nombreuses pour nous permettre de conclure; nous indiquerons simplement que dans deux cas (observations 55 et 59), le R.O.C. n'a pas varié et que dans un cas (observation 40), il est redevenu normal alors qu'il s'était montré fortement positif.

Toutes ces remarques nous permettent de penser que les trois dérivés cyclopenténylbarbituriques étudiés peuvent être utilisés en clinique sans qu'on puisse craindre aucun trouble d'intolérance.

Quant à leurs effets hypno-analgésiques, ils diffèrent pour chacun d'eux.

Le dipenta a donné de bons résultats dans l'insomnie (observations 1, 2, 3 et 4). Par contre, il n'a pas paru agir beaucoup sur la douleur; comparé à l'allylpenta, il s'est montré inférieur à lui au double point de vue hypnotique (observations 7 et 10) et analgésique (observations 8, 9 et 11). Ces faits sont d'ailleurs en accord avec les résultats de l'expérimentation sur l'animal; ils ont conduit à cesser l'administration du dipenta.

L'allylpenta et l'allylpenta-pyramidon se sont montrés, par contre, très actifs contre l'insomnie et la douleur. Plusieurs observations sont démonstratives à cet égard et nous les avons signalées en cours de route. Certaines d'entre elles nous ont permis de comparer leur action à celle d'autres analgésiques et d'autres hypnotiques. Ainsi, on a noté que 0,10 d'allylpenta ont exercé une action aussi efficace qu'une dose égale de Sonéryl (observation 35), que LX gouttes de Somnifène (observation 32); de même, 0,15 d'allylpenta-pyramidon ont eu la même action que 6 grammes de bromure et un milligramme de scopolamine (observation 59), que 4 grammes de bromure ou XXX gouttes de laudanum (observation 54), que 4 grammes de bromure (observation 57), que 3 centigrammes de Dionine, 1 gramme d'Aspirine, 0,10 de Gardénal (observation 38) pour ne citer que les principales comparaisons.

Remarquons, enfin, que l'allylpenta et l'allylpenta-pyramidon ont des indications respectives propres. Il ressort, en effet, de quelques observations (observations 32, 33, 34, 36, 42 et 43) que l'allylpenta possède une valeur hypnotique très grande. On a pu même constater qu'il était trop hypnotique et que, employé dans le but de calmer la douleur, il avait entraîné le sommeil (observations 25 et 26). Par contre, l'allylpenta-pyramidon (et l'étude chimique pouvait le faire supposer) paraît doué de propriétés analgésiques considérables (observations 15, 23 et 24) et si on a pu l'employer dans l'insomnie, c'est que, calmant de la douleur, il a permis d'amorcer le sommeil (observation 21).

Ainsi les indications de l'allylpenta nous semblent être plutôt celles des hypnotiques et celles de l'allylpenta-pyramidon plutôt celles des analgésiques.

Cette étude de l'allylpenta et de l'allylpenta-pyramidon au triple point de vue chimique, physiologique et clinique nous a donc permis de les rapprocher des barbituriques voisins. Cette comparaison soulève des problèmes intéressants : car il paraît curieux que des corps aussi proches chimiquement puissent posséder des effets différents au point de vue clinique. Ainsi est-on amené à se poser quelques questions : N'a-t-on pas intérêt à associer les barbituriques entre eux ? D'où vient leur différence d'action ? Comment ces corps produisent-ils leurs effets hypnotiques ou analgésiques ? Ces questions nous paraissent propres à intéresser le médecin qui prescrit fréquemment des barbituriques et nous nous proposons d'en étudier quelques-unes.

INTERET DES ASSOCIATIONS MEDICAMENTEUSES DANS LA THERAPEUTIQUE HYPNO-ANALGESIQUE

La loi de Bürgi, mentionnée au cours de notre étude chimique a attiré l'attention sur l'intérêt de la « thérapeutique combinée ». Mais cette méthode se heurte à des inconvénients pratiques ; car il faut considérer, parmi les effets d'un médicament, l'effet principal et l'effet accessoire. Et si l'on peut additionner les effets principaux de deux médicaments, il se peut que la sommation des effets accessoires risque d'entraîner des inconvénients tels qu'ils feraient rejeter l'idée de cette association. D'où le précepte, dans l'emploi de deux médicaments à action analogue, de les combiner de telle sorte « que la deuxième composante intensifie l'effet principal et fasse, en même temps, disparaître l'effet accessoire » (Starkenstein).

En se conformant à ces règles, l'association de différents hypnotiques ou analgésiques est possible. Elle paraît

même souhaitable si l'on considère la variété des insomnies qu'offre l'observation clinique. Les études sur le sommeil ont montré qu'il existe, en effet, deux centres du sommeil : un centre périphérique, cortical et un centre mésocéphalique, localisé par les expériences de Demole. Ainsi les insomnies peuvent être d'origine périphérique ou centrale; bien souvent elles sont mixtes comme l'insomnie des tuberculeux qui est sous la dépendance de causes multiples (sueurs nocturnes, fièvre, toux) et c'est pourquoi, en clinique, si l'on peut parfois traiter une insomnie centrale ou périphérique par un hypnotique approprié, il faudra souvent associer les médicaments pour combattre les insomnies complexes qui sont de beaucoup les plus fréquentes.

Les barbituriques sont tous des hypnotiques centraux. On comprend qu'il y ait fréquemment intérêt à les associer avec des hypnotiques corticaux (bromures, chloral). Mais souvent, aussi, on pourra associer les barbituriques entre eux. On peut ainsi faire varier, d'abord, le mode d'administration : en effet, si la majorité des hypnotiques s'absorbent en comprimés, par voie buccale, on a parfois intérêt à employer d'autres formes médicamenteuses (gouttes : Somnifène) ou d'autres voies d'administration : voie sous-cutanée (Véronal sodique, Gardénal sodique) voie intraveineuse (Somnifène, Nembutal) ou voie rectale (Amytal). Notons à ce propos que l'allylpenta-pyramidon peut s'administrer en suppositoires. Mais c'est surtout à cause de leurs actions pharmacodynamiques variables qu'on pourra désirer associer les barbituriques entre eux : chacun d'eux, en effet, a ses propriétés spéciales et ses inconvénients : les uns sont plus hypnotiques, les autres plus analgésiques, certains sont spécifiques de l'épilepsie; les uns entraînent facilement des phénomènes d'intoxication, d'autres une baisse de la tension artérielle; les uns s'adressent à l'in-

sommeil douloureux, d'autres à l'insomnie fébrile, d'autres à l'insomnie nerveuse. Ainsi apparaissent les avantages de la thérapeutique combinée. Elle peut d'ailleurs être appliquée par des procédés différents : ou bien on donnera deux hypnotiques en même temps (bromure ou chloral dans la journée, barbiturique le soir) ou bien on les prescrira par alternance (chloral, puis barbiturique, puis Passiflorine par exemple).

Signalons qu'on a associé les barbituriques avec certains corps qui n'ont aucune propriété hypnotique (comme la poudre de thyroïde ou le salicylate d'esérine) et qui agiraient comme « mordants » (Combemale et Trinquet).

Enfin on a eu l'idée d'associer les barbituriques aux dérivés de l'aniline (Phénacétine) ou avec le pyramidon (comme dans l'Allonal, l'Asciatine, la Véramone, la Cibalgine, le Compral). Nous avons vu que cette association exalte dans le pyramidon les propriétés analgésiques qu'il possède déjà à l'état pur, et que c'est précisément cette remarque qui a conduit à l'association allylpenta-pyramidon.

RELATIONS EXISTANT ENTRE LES PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES DES DÉRIVÉS BARBITU- RIQUES ET LEUR ACTION CLINIQUE.

On sait qu'il est possible de prévoir, jusqu'à un certain point, les effets des barbituriques d'après leur configuration chimique et leurs propriétés physiques.

Nous avons mentionné, au cours de notre étude chimique et de notre étude physiologique, le rapport qui peut exister entre la structure chimique et le pouvoir hypnotique. Cependant il convient d'être prudent; on

peut se demander si l'introduction de tel ou tel radical n'agit pas simplement en modifiant les propriétés physiques seules des corps considérés (tensio-activité, solubilité, etc... Tiffeneau).

Car, en effet, les propriétés physiques des barbituriques influent, elles aussi, sur leur action hynotique. C'est ainsi que le pouvoir hynotique varie proportionnellement au poids moléculaire. Mais il est à remarquer que la toxicité varie dans le même sens, limitant ainsi l'emploi des corps à poids moléculaire élevé.

Il est un autre facteur physique dont l'importance est si grande que nous l'étudierons avec quelques détails : c'est le coefficient de partage. Il exprime le rapport entre la solubilité dans l'huile et la solubilité dans l'eau du corps considéré. Or, d'après Meyer et Overton l'activité d'un hypnotique croît dans le même sens que ce rapport.

Il faut ici exposer en quelques mots certaines considérations physiques qui aideront à l'intelligence de ce qui suit. L'huile mise en présence de l'eau peut donner deux types d'émulsion : une émulsion d'huile dans l'eau ou une émulsion d'eau dans l'huile. On a constaté que l'adjonction d'un hypnotique à une émulsion « huile dans l'eau » était capable de produire « un retournement complet de ce dispersoïde » (Roger) pour donner une émulsion « eau dans huile » et la facilité de ce retournement est en rapport avec le coefficient de partage du corps considéré.

Ces faits présentent un intérêt capital car ils permettent de préciser l'action des hynotiques en même temps qu'ils peuvent apporter quelque lumière dans le problème du sommeil resté si longtemps « un calvaire de la biologie » (Myers).

Les hynotiques agiraient de la façon suivante : Leur pénétration dans la cellule se ferait grâce à leur solu-

bilité dans l'eau et les lipides et à l'adsorption par les colloïdes du plasma; puis « arrivés dans le milieu intracellulaire, les anesthésiques et les hypnotiques modifient les relations entre l'eau d'une part et les graisses et les autres substances lipoïdiques du milieu protoplasmique d'autre part. En outre, ces médicaments sont facilement adsorbés par certains constituants intracellulaires. Ceci provoque une deshydratation soit seulement des lipides, soit aussi d'autres constituants du protoplasme. Il en résulte une diminution de la perméabilité de la couche limitante cellulaire. Celle-ci entraîne à son tour une diminution du métabolisme et de l'excitabilité, par suite un arrêt des fonctions des cellules nerveuses; quand il y a désassimilation du narcotique, le phénomène inverse se produit du fait de la réversibilité » (Zunz). Parallèlement doit exister « une modification de la conductibilité électrique » (Roger), soumise à un renversement semblable et qui doit intervenir dans le transport des ions calcium et potassium auxquels Demole fait jouer un rôle si important dans l'alternance du sommeil et de la veille.

Cette explication du sommeil ne prétend pas donner une représentation absolue de ce qui se passe dans la réalité. Sans doute faut-il attacher une grosse importance à toute une série de facteurs biologiques et l'on doit rapprocher les variations du cycle du sommeil des variations nycthémérales dans l'excitation vago-sympathique sous la dépendance, elle-même, de la loi des Rythmes bien connue en biologie.

Cette interprétation du rôle hypnotique des barbituriques peut rendre compte aussi de leur action analgésique et sédative, en expliquant leur effet sur l'élément central de la douleur. La douleur physique comporte, en effet, plusieurs éléments : un élément local, périphérique (et la sensibilité douloureuse n'est peut-être qu'une spé-

cialisation ou une adaptation de la sensibilité tactile comme le veut Leriche) et contre lequel luttent les anesthésiques locaux — un élément de conduction des sensations douloureuses de la périphérie vers les centres nerveux — un élément central enfin, élément de production de la douleur. C'est sur cet élément, et par le processus indiqué déjà pour le sommeil que les hypnotiques auraient prise. Ainsi s'expliquerait le fait qu'un barbiturique est bien souvent à la fois un analgésique et un hypnotique de même que « la plupart des hypnotiques sont mixtes, c'est-à-dire à la fois modérateurs de l'activité cérébrale et analgésiques » (Busquet). Telle est l'importance que l'on peut faire jouer, au point de vue de la valeur hypnotique, aux propriétés purement physiques du médicament mis en œuvre.

L'étude de l'élimination urinaire des barbituriques usuels, vient corroborer cette hypothèse. En effet, on a remarqué qu'un certain nombre de barbituriques sont retrouvés intacts dans l'urine dans une proportion qui va jusqu'à 90 % de la quantité administrée, à condition qu'on poursuive la recherche pendant un temps suffisamment long puisque cette élimination peut se prolonger pendant 7 à 8 jours (Fabre et Fredet).

IMPORTANCE DE LA CONFIGURATION CHIMIQUE

Mais il ne faut pas considérer seulement l'effet hypnotique isolé d'un médicament. Il faut envisager quel sera, en clinique, le retentissement général qu'il aura sur l'organisme. Car, si l'on considère la lenteur de l'élimination urinaire de certains barbituriques on peut se demander si leur usage habituel ne donnera pas lieu à des phénomènes d'intoxication par accumulation.

C'est alors qu'intervient la configuration chimique

du corps employé, à laquelle il faut peut-être attribuer une valeur plus importante que celle qu'on lui a jusqu'ici accordée. Nous avons déjà envisagé cette possibilité au cours de notre étude chimique en observant que le radical cyclopentényle possède la faculté de s'oxyder facilement, d'où l'on pouvait tirer la conclusion qu'il serait aisément brûlé dans l'organisme. Or, les recherches faites en vue de caractériser dans l'urine l'acide allylcyclopentényl-barbiturique, n'ont pu aboutir à le décélérer. Cette étude a été pratiquée systématiquement sur l'urine de 5 personnes absorbant chaque jour 20 centigrammes d'allylpenta pur pendant une semaine. On a examiné leur urine pendant la semaine d'absorption du médicament et pendant la semaine qui a suivi. Cette recherche pratiquée suivant la technique de Fabre et Frédet, n'a pas permis de retrouver le corps administré, même en traces. Et l'on ne peut admettre qu'il s'agisse là, d'une accumulation dans l'organisme, car des phénomènes toxiques n'auraient pas tardé à apparaître alors que nous ne les avons jamais constatés, même au cours d'une administration prolongée, ainsi qu'il ressort de quelques-unes de nos observations.

D'où l'on peut conclure que la molécule d'allylpenta s'oxyde en donnant des résidus dépourvus d'action physiologique. Et cette remarque est intéressante à signaler au point de vue clinique.

Ainsi, il semble que la configuration chimique d'un barbiturique, n'intervienne pas seulement pour modifier favorablement les propriétés physiques de la molécule, mais encore qu'elle règle, dans une certaine mesure, son mode d'action et surtout sa destruction dans l'organisme dans le cadre du métabolisme cellulaire normal.

CONCLUSIONS

1° Parmi les nombreux hypnotiques actuellement utilisés, il y a place pour les dérivés cyclopenténylbarbituriques.

2° Ces corps sont individualisés par la présence, dans leur molécule, du radical cyclopentényle qui possède des qualités chimiques particulières (oxydabilité).

3° Un certain nombre de ces dérivés possèdent les principaux caractères chimiques des bons hypnotiques.

4° L'expérimentation de ceux-ci sur l'animal a permis, après éliminations successives, d'en retenir deux pour les appliquer à la clinique.

5° Parmi ces derniers, on a constaté que l'un d'eux, l'acide 5,5-*bis*- Δ_2 -cyclopenténylbarbiturique n'était pas suffisamment actif et on l'a abandonné. L'autre, par contre, a été retenu, l'acide 5,5-allyl- Δ_2 -cyclopenténylbarbiturique. L'association de cet acide au pyramidon, moins hypnotique, mais plus analgésique que l'acide pur a été également expérimentée.

Ces deux médicaments possèdent une activité qui les range parmi les meilleurs hypnotiques actuellement connus. Leur emploi ne donne lieu à aucun trouble d'intolérance, à aucun phénomène toxique en raison surtout de leur mode d'élimination particulier, dû vraisemblablement à leur oxydation dans l'organisme. Il nous semble donc qu'on puisse les utiliser avec profit, en thérapeutique, dans toutes les indications des hypno-analgésiques.

Vu : *Le Président de Thèse,*
LAIGNEL-LAVASTINE.

Vu : *Le Doyen,*
ROUSSY.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

- Abbal.* — A propos du traitement des Algies cancéreuses. Thèse Montpellier, 1929.
- Bardet (G.).* — Action des analgésiques et des hypnotiques, interprétée d'après la théorie de fixation d'Ehrlich. — *Bulletin de Thérapeutique*, tome 164, 1912, p. 113.
- Bardet (G. et D.).* — Contribution à l'étude des hypnotiques uréides. *Bulletin de Thérapeutique*, avril 1921, n° 4.
- Blum.* — Sur les relations qui existent entre la structure des médicaments synthétiques et leur action pharmacodynamique. *Bulletin général de Thérapeutique*, avril 1925, p. 156.
- Boisnière.* — Sur un nouvel hypnotique de la série barbiturique: le diéthylallylbarbiturate de ditéthylamine. Thèse Bordeaux, 1921.
- Boufle.* — Les indications thérapeutiques dans le traitement de l'insomnie. *Progrès Médical*, octobre 1905.
- Bürgi.* — Die Wirkung der Arzneimische. Berne, 1914.
- Busquet.* — Les Hypnotiques modernes. *La Médecine*, 1924, n° 10 bis.
- Carnot et Tiffeneau.* — Sur un nouvel hypnotique de la série barbiturique : la butyl éthylmalonylurée. *Comptes rendus hebdomadaires des Séances de l'Académie des Sciences*, 24 juillet 1922.
- Cerne.* — Hypnotiques uréiques et analgésie obstétricale. *Bulletin général de Thérapeutique*, tome 174, 1923, p. 500.
- Chaussat.* — Contribution à l'étude des propriétés pharmacodynamiques de l'isopropylpropénylbarbiturate d'amidopyrine. Thèse, Lyon, 1925.
- Chaux.* — Recherches sur l'influence du radical Δ_2 -cyclopentenyle dans la série des hypnotiques barbituriques. Comptes rendus des séances de l'Académie des Sciences, tome 194, p. 1193, 4 avril 1932. Note présentée par M. le P^r Desgrez.
- Combemale.* — L'insomnie. Son traitement. *Pratique médicale française*, n° 18, 1922.

- Combemale, Courteville et Nayrac.* — Sur l'emploi thérapeutique de l'isopropylpropenylbarbiturate d'amidopyrine. — *Pratique médicale française*, avril 1923.
- Combemale, Vullien et Assoignon.* — Du traitement de l'insomnie des états psychopathiques par le diethyldiallyl barbiturate de diéthylamine. *Echo Médical du Nord*, n° 17, avril 1921.
- Dastre.* — Les anesthésiques 1890, p. 212.
- Estival.* — Traitement de l'insomnie et de la douleur par l'isopropylpropenylbarbiturate d'amidopyrine. Thèse, Lyon, 1924.
- Fabre et Fredet.* — *Bulletin de la Société de chimie biologique*, tome 7, 1925.
- Fournier (Françoise).* — L'allonal dans les états mélancoliques. Thèse, Montpellier, 1926.
- Grasset et Rauzier.* — Les Douleurs (In « Maladies du Système nerveux »). Masson, 1894.
- Grasset et Rimbaud.* — Les Hypnotiques dans les maladies du Système nerveux. Paris, 1911. Doin, Editeur.
- Hariank et Benech.* — Le Somnifène. *Revue Médicale de l'Est*, n° 19, octobre 1921.
- Héresse.* — Hypnotiques et narcotiques. *Bulletin Général de Thérapeutique*, tome 174, p. 268, 1923.
- Keane.* — Les nouveaux remèdes, Tome XXVII, p. 193.
- Kindler.* — Contribution à l'étude du Somnifène. Thèse, Montpellier, 1921.
- Laignel-Lavastine.* — Le sommeil. *Aesculape*, avril 1913, p. 81-87.
— Sur le R.O.C. *Pages médicales de Paris*, février 1916, n° 7.
- Laignel-Lavastine et Koressios.* — Traitement des algies cancéreuses par le venin de Cobra. *Bulletin et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, mars 1933, n° 7, p. 274-276.
- Lanoy et Coutière.* — Toxicité et activité de quelques hypnotiques de la série barbiturique. Académie de Médecine, 16 juin 1931 (In *Concours Médical*, 2 août 1931).
- Lecène.* — L'évolution de la Chirurgie. Paris 1923 Flammarion.
- Lectoure.* — Neurasthénies et névralgies. *Gazette des Hôpitaux*, Mars 1897.
— De l'insomnie et de son traitement. *Gazette des Hôpitaux*, octobre 1897.
- Lhermitte.* — Le Sommeil. Armand Collin 1931.

Lepine. — Sur le Pyramidon. *Revue de Médecine* 1896, n° 17, p. 136.

Lisie (De). — L'angoisse chez la femme .

Lonjon. — A propos de la douleur. *Concours Médical*, 2 août 1931.

Mallein-Gerin. — La douleur et ses antidotes. *Concours Médical*, n° 8, 1924.

— Douleur et Insomnie. *Concours Médical*, n° 17, 1924.

Marchand. — Anxiété, douleur morale. *Gazette des Hôpitaux*, 15 juin 1932.

Matinet. — Les Hypnotiques à radicaux alcooliques. *Presse Médicale*, 10 juillet 1907.

Mounot. — L'allonal en neuropsychiatrie. Thèse Bordeaux 1925.

Moureu. — Notions fondamentales de chimie organique, Gauthiers-Villars, Ed. Paris 1928 (9^e édition).

Pages, Nussbaum et Mlle Fournier. — Le Gardénal dans le traitement des états anxieux : *Bulletin des Sociétés des Sciences Médicales et Biologiques du Languedoc méditerranéen*, février 1925.

Petiteau. — Contribution à l'étude de l'isopropylpropénylbarbiturate d'amidopyrine comme médicament hypno-analgésique en médecine générale et principalement en stomatologie, Thèse, Lyon 1924.

Pieron. — Le Problème physiologique du sommeil. Masson, Paris 1913.

Pouchet. — Leçons de pharmacodynamie 1900, Tome I, p. 528.

Pouchet (G.). — Les médications analgésiques et hypnotiques. *Progrès médical*, 21 juin 1924.

Redonnet. — Recherches comparatives sur l'action pharmacodynamique des dérivés de l'acide barbiturique: *Archives Internationales de pharmacodynamie* 1920. Volume 25, p. 241 et *Bulletin Général de Thérapeutique*, Tome 172, février 1921, p. 61-76.

Richaud. — Précis de pharmacologie et de Thérapeutique 1921.

Roger (Henri). — Les Troubles du sommeil. Masson, Paris 1932.

Roger et Binet. — Traité de physiologie normale et pathologique, Tome IX, Système nerveux, 1^{re} partie, Masson, Paris 1933.

Rolland Pierre. — La Thérapeutique de la douleur. *L'Odontologie*, 30 decembre 1932.

- Rothelin.* — De l'emploi du Veramone et de l'Allonal, art dentaire. Thèse Genève 1924.
- Salmon.* — L'insomnie. Son mécanisme pathogénique. *La Clinique*, 13 mai 1910.
- Sicard.* — Algies et migraines. In *Pathologie médicale* 1929.
- Sommelet.* — Sur quelques médications chimiques. Nouveaux hypnotiques. *Bulletin des Sciences pharmaceutiques*, novembre 1933, Tome XXX, n° 11, p. 617.
- Starkenstein.* — Les voies conduisant à l'analgésie et aux médicaments analgésiques. *Progrès médical*, 5 décembre 1931.
- Tellier et Beyssac.* — De l'emploi de l'Allonal en pratique odontostomatologique. *Province Dentaire*, n° 2, mars-avril 1924.
- Tiffeneau.* — Abrégé de pharmacologie, Paris 1931, Vigot Ed. (3^e édition).
- L'adrénaline et ses groupements atomiques physiologiquement actifs. *Paris Médical*, 1920, Tome 37, p. 390-94.
- Tiffeneau, Mlle J. Lévy et Breun.* — Influence exercée par la variation du milieu intérieur chez l'épinoche sur l'action d'un hypnotique barbiturique : le Sonéryl. *Paris Médical* 1930, Tome 75, p. 582-590.
- Tournay.* — Sympatique et sommeil. Conférence faite au cours de Sympathologie de la Pitié (Service de M. le Professeur LAIGNEL-LAVASTINE), le 7 mars 1933.
- Trampol.* — Le diethyldiallylbarbiturate de diéthylamine dans le traitement des états psychopathiques, Thèse, Nancy 1922.
- Vismard.* — De l'insomnie, ses causes, son traitement. Thèse Montpellier 1901-1902.
- Wiki.* — Recherches pharmacodynamiques sur les somnifères de la série barbiturique. *Archives Internationales de pharmacodynamie*, volume 27, fascicule I, 1921-1922.
- Zunz.* — Eléments de pharmacodynamie, Masson, éditeur, Paris 1930.

